

L'HYPERCALCÉMIE IDIOPATHIQUE A FORME SÉVÈRE DU NOURRISSON

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 juin 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Bernard SALLE

Interne des Hôpitaux de Lyon
né le 18 février 1931, à Tanger (Maroc)



Jean POLGE
Imprimeur
6 bis, Rue Janin
LYON

1963

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963 — N°

L'HYPERCALCÉMIE IDIOPATHIQUE A FORME SÉVÈRE DU NOURRISSON



A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 juin 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Bernard SALLE

Interne des Hôpitaux de Lyon
né le 18 février 1931, à Tanger (Maroc)



Jean POLGE
Imprimeur
6 bis, Rue Janin
LYON

1963



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire
Membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

MM.	
HERMANN	Physiologie A
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (déta- ché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
P.-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médiciale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREYON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie
CREYSEL	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et Pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
X...	Histologie et embryologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine
Bactériologie
Physiologie
Chirurgie générale

Professeurs en surnombre :

Propédeutique chirurg.
Chimie pharmaceutique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et embryologie
Anatomie pathologique
Physique biologique

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

Anatomie
Anatomie
Thérapeutique
Anatomie pathologique
Hygiène
Pathologie expérimentale
Hématologie
Histologie et embryologie
Chimie analytique
Chimie biologique
Physique biologique
Bactériologie

Biologie médicale
et Pharmacodynamie
Physiologie

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Obstétrique
Obstétrique
Obstétrique
Oto-rhino-laryngologie
Oto-rhino-laryngologie
Pédiatrie et puériculture
Pédiatrie et puériculture
Dermatologie
Médecine légale
Neuro-Psychiatrie
Neuro-Psychiatrie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Urologie
Electro-Radiologie
Neuro-chirurgie
Orthopédie
Orthopédie
Pneumo-ptisiologie
Stomatologie

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BERNHEIM, président, JEUNE, FRANÇOIS, LARBRE.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553221_0008

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BERNHEIM

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Nous n'avons passé qu'un semestre dans son service et nous avons toujours été sous le charme de l'atmosphère qui régnait au cours de sa visite, empreinte de cordialité.

La remarquable ambiance de travail en équipe qu'il a su créer autour de lui nous a autant conquis que ses connaissances étendues, basées sur une large expérience et son esprit ouvert aux idées nouvelles.

Il nous fait l'honneur de nous compter parmi ses élèves et de nous accepter dans un avenir très proche dans son service.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre respectueuse admiration et de notre profonde reconnaissance.

A NOS MAITRES ET JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Nous avons été son externe et de là découle en grande partie notre vocation pédiatrique. Malheureusement, nous n'avons pu être son interne que durant trois mois.

Au cours de ces semaines passées auprès de lui, nous avons toujours été séduit par l'étendue de ses connaissances, sa rigueur et son honnêteté scientifique, son besoin de l'exactitude et du fait précis et son esprit méthodique.

Il a inspiré le sujet de cette thèse : nous espérons avoir conduit ce travail sans porter ombrage à la réputation de son école.

Nous lui sommes respectueusement attachés et nous lui demandons de trouver ici le témoignage de notre admiration et de nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. FRANÇOIS

D'emblée, nous avons été conquis par son enthousiasme, son dynamisme, son goût de la recherche et sa gentillesse.

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance et compréhension, tant sur le plan médical que sur le plan humain.

Il nous fait l'honneur d'être notre juge.

Qu'il soit assuré de notre profond attachement et de notre respectueux dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. LARBRE

Son sens clinique n'a d'égal que son érudition médicale et la rigueur de son raisonnement. L'étendue de ses connaissances, la clarté et la concision de son jugement font de lui un maître attachant et séduisant.

Nous sommes heureux de continuer à travailler auprès de lui tant à l'hôpital qu'au Laboratoire d'anatomie pathologique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde admiration.

A NOS MAITRES
DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GUICHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FEROLDI

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. TOMMASI

Il a bien voulu assurer nos premiers pas au
Laboratoire d'anatomie pathologique.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de nos
remerciements et de nos sentiments respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. GILLY

Médecin des Hôpitaux

Son amitié est un des meilleurs témoignages
de sa confiance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. FREDERICH

Nous avons fait appel sans cesse à ses connaissances sur le métabolisme du calcium et sa pathologie. Il nous a toujours accueilli avec bienveillance et patience.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. TRILLAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BERTRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BROCHIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PEYCELON

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.-P. RAVAUT

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. DESPIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BETHENOD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. TOLOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERTOYE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BERNHEIM

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. LARBRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.-F. GIRARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. GARDE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FROMENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. PERRIN

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS P. CHARNAY, A. BEAUPERE,
R. VERNEY ET J.-M. BARBIER

A NOS CONFERENCIERS DE MEDICAT

MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS F. LARBRE, F. TOLOT
ET C. KALB

A NOS CAMARADES DU LABORATOIRE
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET DES SERVICES DE PEDIATRIE

A NOS AMIS ET CAMARADES DE L'INTERNAT

EN PARTICULIER :

L. VOLLE, J. TOURNIAIRE, E. LACHIEZE-REY,
A. GOUTELLE, F. LESBROC

*Nous remercions tous ceux qui ont contribué à l'élaboration
de ce travail :*

MESSIEURS LES DOCTEURS

J. ANDERSON (Londres)
H. M. BLIZZARD (Baltimore)
A. M. BONGIOVANNI (Philadelphie)
F. X. FELLERS (Boston)
D. GRIBETZ (New York)
J. C. HAWORTH (Winnipeg)
A. B. HAYLES (Rochester)
C. HOOFT (Gand)
M. JOSEPH (Londres)
E. B. D. NEUHAUSER (Boston)
NOBLE J. DAVID (Coral Gables)
S. K. OSTERHOUT (Durham)
M. PIERSON (Nancy)
R. RINVIK (Oslo)
D. W. SMITH (Madison)
C. M. SNYDER (Nouvelle Orléans)
G. F. VAWTER (Boston)

INTRODUCTION

R. LIGHTWOOD écrivait, en 1952, dans les *Archives Françaises de Pédiatrie*, à propos des marasmes du nourrisson, que « l'origine précise de ces états restait dans l'ombre et que les auteurs n'ont pas reconnu la nécessité de distinguer ces états de ceux résultant de diarrhées prolongées ».

Or, actuellement, on possède une meilleure compréhension des métabolismes chez le nourrisson et l'enfant, les techniques de laboratoire se sont améliorées et généralisées, les moyens d'études se sont sans cesse perfectionnés ; tout cet ensemble a permis, depuis deux décades, la découverte et l'isolement d'affections entraînant des désordres métaboliques et à l'origine de retard de croissance, d'états de malnutrition.

Bien souvent, ces entités anatomo-cliniques sont secondaires à un trouble enzymatique et se transmettent selon les lois de l'hérédité. Ainsi, le chapitre des maladies métaboliques chez l'enfant s'élargit sans cesse et est l'objet de remaniements constants.

L'hypercalcémie idiopathique du nourrisson est de découverte récente et vient prendre place dans ce chapitre des maladies métaboliques du nourrisson et de l'enfant. Deux formes cliniques ont été isolées : une forme mineure bénigne et transitoire ou syndrome de LIGHTWOOD-PAYNE, une forme sévère et chronique ou syndrome de FANCONI-SCILIESINGER, seule envisagée dans ce travail.

En septembre 1961, un nourrisson atteint de cette maladie rare, a été hospitalisé dans le Service de notre Maître, le Pro-

fesseur JEUNE, à l'hôpital Debrousse. Depuis, cet enfant est régulièrement suivi et est soumis périodiquement à un examen clinique et à une surveillance biologique.

A propos de ce cas, il a paru intéressant de faire le point de nos connaissances actuelles sur cette maladie et sur sa pathogénie, et aussi d'entreprendre une enquête auprès des auteurs qui en ont rapporté des observations, pour préciser l'évolution lointaine.

★
★★

Notre but est de colliger toutes les observations publiées dans la littérature. Mais ce choix nous a posé certains problèmes : la distinction entre forme mineure et forme sévère est bien codifiée, mais la publication de formes intermédiaires présentant certains critères cliniques ou biologiques caractéristiques de la forme sévère nous a fait hésiter à ranger ces observations dans une forme plutôt que dans l'autre.

En définitive, nous n'avons retenu que les cas où étaient présents les symptômes cliniques, biologiques et radiologiques qui ont permis à FANCONI et SCHLESINGER d'individualiser cette affection : ce sont, associés à l'hypercalcémie et à une phosphorémie normale ou élevée, le retard staturo-pondéral et psychomoteur, l'ostéosclérose.

Par ailleurs, trois observations où manquent les signes radiologiques mais qui, par leur évolution et certains traits cliniques, se rapprochent de la forme sévère, ont été retenues.

Ainsi, en tenant compte de ces trois observations, quarante-huit cas d'hypercalcémie idiopathique à forme sévère ont pu être rassemblés et étudiés, depuis les premières descriptions qui datent de 1952.

★
★★

PRESENTATION DE NOTRE TRAVAIL

Nous envisagerons successivement, après un bref rappel historique, notre observation, puis les points suivants :

- Les circonstances étiologiques et favorisantes de l'affection ;
- L'étude clinique en distinguant les principaux symptômes cliniques, les données biologiques et les symptômes radiologiques ;
- L'anatomie pathologique en insistant sur l'atteinte rénale et osseuse ;
- Le diagnostic en envisageant celui posé par une ostéopétrose et par une hypercalcémie chez le nourrisson ;
- Dans un dernier chapitre, la physio-pathologie et la pathogénie de l'affection et leurs problèmes qui ne sont pas entièrement résolus ;
- Enfin, le traitement.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

LIGHTWOOD, en 1932, rapportait l'observation d'un enfant qui présentait vraisemblablement les principaux traits cliniques caractéristiques de l'affection : c'était une fille qui avait un strabisme, une paralysie faciale, des troubles digestifs depuis la naissance avec vomissements et constipation ; de plus, elle était retardée mentalement et présentait un faciès curieux très particulier. Les radiographies objectivaient une densité osseuse augmentée au niveau du crâne et des os longs. La calcémie était élevée à 110 mmg. Cette enfant mourut à l'âge de deux ans et l'autopsie révélait des calcifications étendues au niveau des reins, du cœur et des viscères.

Cette observation restait isolée lorsqu'en 1952, FANCONI et SCHLESINGER et Collaborateurs, en une communication commune dans « *Helvética Paediatrica Acta* » ont attiré l'attention des pédiatres sur une affection caractérisée par une hypercalcémie avec phosphorémie normale, un retard de croissance, une ostéosclérose et une atteinte rénale avec azotémie élevée.

Puis, d'autres publications ont été faites par LOWE, RUSSEL, YOUNG, DAWSON, CREERY et NEILL. En 1956, SCHLESINGER et BUTLER, à l'occasion de trois nouveaux cas, font une revue de la littérature portant sur dix cas : à ce propos, ils décrivent les principaux traits cliniques, biologiques et radiologiques, font une étude anatomo-pathologique et tentent de donner une explication pathogénique à la lumière des travaux effectués par les auteurs.

En 1957, les DAESCHNER décrivent le premier cas aux U.S.A., suivi bientôt par d'autres observations (SINGLETON, FARBER et GRAIG, BONGIOVANNI, FELLERS, SMITH, O'BRIEN).

De la même façon, en 1957 et 1958, des observations ont été publiées en Europe : RINVIK (Finlande), LANG (Allemagne), KORANYI (Hongrie), HOOFT (Belgique), ILLIG et PRADER (Suisse), au Canada (HAWORTH) et en Australie (WALLMAN).

En France, c'est en 1958 que LAMY, NEZELOFF et Collaborateurs rapportent à postériori deux cas à évolution mortelle avec vérification anatomique, puis PIERSON et MANCIAUX relatent une nouvelle observation dans les *Annales de Pédiatrie*. COUTEL, en 1962, à propos d'un cas, fait le point sur le traitement actuel.

Quant à la pathogénie de l'affection, elle a surtout été étudiée par FELLERS, qui le premier dose l'activité vitaminique D du sérum chez ses malades, par ANDERSON, par FORFAR, par KORANYI et LINQUIST.

On ne doit pas dissocier de cette étude l'historique de l'hypercalcémie à forme mineure. LIGHTWOOD et PAYNE, en 1952, présentent plusieurs observations de nourrissons ayant une hypercalcémie associée à un retard de croissance. Au contraire de la forme précédente, cette affection avait une évolution régressive et guérissait complètement sans séquelles. Puis, en Angleterre, plusieurs observations en ont été rapportées puisque leur total dépasse actuellement le chiffre de deux cents. En 1956, MORGAN écrit que 5 % des enfants entre six et douze mois hospitalisés dans son Service ont une hypercalcémie idiopathique.

Cette fréquence a considérablement diminué depuis 1956-1957, après les recommandations de l'Association des Pédiatres Anglais demandant à ce que les doses quotidiennes de vitamine D ne soient pas trop élevées.

D'autre part, des formes mineures ont été rapportées dans d'autres pays où se pratique l'administration quotidienne de vitamine D : Allemagne (R. SCHMIDT, AMANN), Suisse (FANCONI), Inde (UDANI), aux U. S. A. (GRIBETZ), Portugal (HUNGERLAND) et Italie (FACCINNI-DURAND).

CHAPITRE II

OBSERVATION

L'enfant C... Maurice est adressé dans le Service du Professeur JEUNE, à l'hôpital Debrousse, le 8 septembre 1960, à l'âge de quinze mois, pour un important retard psycho-moteur et staturo-pondéral et pour des troubles digestifs à type d'anorexie, de constipation et de vomissements.

Cet enfant est né le 7 juin 1959 à terme, avec un poids de 2,840 kg, après une grossesse et un accouchement sans incidents ; il est le troisième enfant de parents en bonne santé, non consanguins. Dans la fratrie, on relève un frère de six ans en bonne santé et un autre frère prématuré, décédé un mois après la naissance.

L'enfant est nourri au sein le premier mois, puis à un lait demi-écrémé sucré, non enrichi en vitamine D, jusqu'à l'âge de six mois ; à cette date, le lait de vache, les farines, puis la viande sont introduits dans l'alimentation ; l'enfant n'a jamais reçu de vitamine D depuis la naissance.

Jusqu'à l'âge de six mois, l'enfant se développe correctement : il pèse 6,080 kg à cet âge. Mais, à partir de cette date, apparaissent des vomissements survenant par périodes de trois à quatre jours, peu calmés par les anti-émétiques, une constipation opiniâtre et une polydypsie. Parallèlement, le poids stagne, un retard psycho-moteur se précise puisque l'enfant ne s'assied pas encore à l'âge de quinze mois.

A l'entrée dans le Service, il pèse 6,200 kg et mesure 69,5 cm :

- Il existe une hypotonie musculaire généralisée, mais on ne peut mettre en évidence de signes neurologiques ;
- On note un faciès spécial avec racine du nez aplatie, rétrognathisme, lèvre supérieure épaissie et proéminente, incisives supérieures saillantes et mal implantées, grandes oreilles implantées trop bas, enfin un épicanthus ; on ne constate pas de strabisme ; la tête est rejetée en arrière. La photo ci-contre permet de se rendre compte de toutes ces anomalies ;
- A l'auscultation cardiaque, on trouve un souffle systolique apexien et endapexien, s'irradiant peu dans l'aire précordiale ; une hypertension modérée 11/5 est notée ;
- L'examen de l'abdomen ne révèle ni gros foie, ni grosse rate ;
- Enfin, l'enfant se tient à peine assis, ce qui dénote un retard psycho-moteur important. Il n'y a pas d'ébauche de station debout, tout ceci donnant un niveau mental maximum de sept mois et par conséquent un Q. I. de 50. De plus, on constate une microcéphalie avec un périmètre crânien de 41 cm.

LES EXAMENS

Les examens biologiques : vont mettre en évidence une calcémie élevée puisqu'elle est trouvée constamment supérieure à 120 mmg à trois examens successifs :

- 125 mmg 0/00 le 10 septembre ;
- 133 mmg 0/00 le 12 septembre ;
- 126 mmg 0/00 le 26 septembre.

La phosphorémie est à 54 mmg, les phosphatases alcalines à 5,2 U. Bodanski, l'azotémie s'élève à 1,10 g 0/00, le cholestérol total à 2,45 g 0/00 avec, surtout, augmentation de la fraction estérifiée ; le rapport cholestérol libre/cholestérol estérifié est à 0,16 et le rapport cholestérol estérifié/cholestérol total à 0,45. Les protéines s'élèvent à 78 g 0/00 et les lipides sanguins à 16 grammes. L'électrophorèse des protides objective une importante diminution de l'albumine à 38 % et une légère augmen-



tation des alpha 2 à 13 % et des bêta-globulines à 21 % ; tandis que le lipidogramme révèle une importante augmentation des bêta-lipoprotéines à 95 % avec diminution des alphas-lipoprotéines à 5 %. Enfin, la citrémie est abaissée et n'est trouvée qu'à 15 mmg 0/00.

L'examen des urines objective constamment une albuminurie qui s'élève à 0,30 G 0/00 et une pyurie ; la culture des urines permet d'isoler un *Entérocoque* hémolytique, un *Streptocoque* non hémolytique et un *Protéus* Hauseri. Le PH urinaire est à 5. Le dosage des électrolytes urinaires (chlore, sodium, potassium) se révèle normal. La densité urinaire est à 1 011. La calciurie s'élève à 2 mmg/kg/24 heures et la phosphaturie à 34 mmg/kg/24 heures. La citrurie est abaissée à 28 mmg/24 h. Le quotient de réabsorption des phosphates est à 87 %. Nous n'avons pas pratiqué d'U.I.V. en raison de l'azotémie élevée.

Tous ces résultats sont consignés dans le tableau n° 1 et n° 2.

L'étude de la balance calcique avec mesure des apports et de l'excrétion urinaire et fécale du calcium a été pratiquée durant trois jours (cf tableau n° 3) ; elle objective une absorption augmentée puisqu'elle est trouvée constamment supérieure à 50 mmg/kg/24 heures, atteignant même 100 mg/kg/24 heures le premier jour, alors que l'absorption normale dans la deuxième année de la vie n'est que de 6 mmg/kg/24 heures.

Nous avons essayé de doser l'activité vitaminique D du sérum de notre petit malade :

- En octobre 1960, ce dosage est d'abord effectué sur des poussins carencés au Laboratoire de chimie de l'Ecole Nationale d'Agriculture de Grignon. Malheureusement, les résultats furent contradictoires et ne nous permettent pas de conclure ;
- En avril 1961, grâce à l'obligeance du Docteur Ilse ANTENER des Laboratoires NESTLE, à Vevay (Suisse), nous avons repris cette étude. Cette étude a montré qu'il n'existait pas d'hyper-activité vitaminique D dans le sérum. Le taux trouvé est de 112 U.I. pour 100 cc (le taux normal étant compris entre 50 et 160 unités % par la méthode de dosage utilisée). La méthode employée

TABLEAU N° 1 — *Plasma*

Date	Calcémie	Phos.	Urée	RA	K	Na	Ph sanguin	Cl	Cholestérol	Citrémie	Phosphatases alcalines
9/60	125 mmg/%	54 mmg/%	4,10 g/%	52,2 vol.	4,4 mEq/%	131 mEq/%	7,40	107,8 mEq/%	2,42 g/%	15 mmg/%	5,2 U.B.

TABLEAU N° 2 — *Urines*

Date	Ca	P	Cl	K	Na	D.	Ph	RA	Citrurie
Sept. 60	12 mmg/24 h	220 mmg/24 h	15 mEq/24 h	13 mEq/24 h	10 mEq/24 h	1011	5	10 vol.	28,3 mmg/24 h

TABLEAU N° 3 — *Bilan balance calcique pratique sur trois jours*

Apport alimentaire par jour	Excrétion urinaire	Excrétion fécale	Vomissements	Absorption intestinale	Balance calcique
1082 mmg	33 mmg	260 mmg	185 mmg	637 mmg soit 60 %	100 mmg/kg/jour soit 55 %
1082 mmg	76,5 mmg	375 mmg	/	707 mmg soit 64 %	105 mmg/kg/jour soit 62 %
1082 mmg	54 mmg	589 mmg	115 mmg	378 mmg soit 30 %	30 mmg/kg/jour soit 36 %

pour le dosage en vitamine D du sérum est un dosage biologique sur rats carencés avec Ca 45.

Les examens radiologiques de tout le squelette vont mettre en évidence une ostéosclérose importante et généralisée :

- Au niveau du crâne (fig. 1), il existe un épaississement de la base qui est hyper-calcifiée, très dense et très ossifiée ; de même, au niveau de la voûte et de l'os frontal il existe une hyper-calcification et un épaississement ; on note, par ailleurs, une platybasie ; la fontanelle bregmatique est fermée, les sutures sont soudées. Il n'existe pas de signes d'hypertension intra-cranienne ;
- Au niveau des membres (fig. 2 et fig. 3), il existe une hyper-condensation des diaphyses des os longs avec réduction du canal médullaire ; sur les métaphyses, il n'existe pas de bandes sombres, comme il est classique d'en observer dans cette affection et il existe une hyper-condensation uniforme atteignant diaphyses et métaphyses. Les points épiphysaires sont cerclés par une bande plus sombre.
- Sur les clichés abdominaux (fig. 5), on ne voit pas de néphrocalcinose radiologiquement décelable, mais les vertèbres apparaissent très sombres, cerclées par une ligne plus dense ;
- L'image thoracique est normale (fig. 4), ainsi que la silhouette cardiaque, mais on note une hyper-condensation au niveau des côtes ;
- Enfin, il n'existe pas de calcifications au niveau des parties molles, ni au niveau des artères.

Enfin, on a pratiqué des examens complémentaires :

- Le fond de l'œil est normal : il n'existe pas de dépôts calcaires dans la cornée ou dans le cristallin ; il n'existe pas d'œdème papillaire ;
- L'électro-encéphalogramme ne met pas en évidence d'anomalies ;
- L'électrocardiogramme (Docteur CAHEN) :
Rythme 120 — PR : 0,12 ;

- A. QRS : + 90° — QRS : 0,06 mv ;
QT : 0,24 (normal pour fréquence 120 : 0,275) ;
Morphologie de T normale et voltage de T normal ;
Précordiales normales ;
- La numération formule objective une anémie à 2 700 000, l'hémoglobine atteint 7 g %. Il n'y a pas d'anomalie de la formule blanche ;
 - Les électrolytes plasmatiques, la réserve alcaline, la glycémie sont à des taux normaux.

EVOLUTION

Le traitement a été conduit de la façon suivante à compter du 30 septembre 1960 :

1° Dans un premier temps on n'a pu réduire les apports calciques et ainsi on a utilisé à leur place différentes thérapeutiques.

- a) Tout d'abord on pratique une perfusion à 0,25 g de verséniat de soude dans 200 cc de sérum glucosé isotonique, le 30 septembre, le 1^{er} et le 2 octobre : la calciurie augmente les deux premiers jours puisqu'elle s'élève respectivement à 7,7 mmg/kg/24 heures et à 6,1 mmg/kg/24 heures, mais le 2 octobre, elle revient pratiquement au chiffre noté avant tout traitement ;
- b) Puis, nous donnons à l'enfant trois comprimés à 0,25 g de calcitétracémate de soude par jour, ceci pendant dix jours jusqu'au 12 octobre. Les vomissements cessent, le poids augmente, la calcémie s'abaisse jusqu'à 112 mmg ;
- c) A cette époque, on prend connaissance des travaux de KOWARSKI. Celui-ci préconise du sulfate de soude per os, qui a pour effet de précipiter le calcium alimentaire en sulfate de calcium moins soluble, donc moins absorbable par l'intestin. On institue donc ce traitement, en commençant par des doses faibles, 1 gr par jour, et en augmentant les doses jusqu'à 5 gr répartis dans les cinq biberons de la journée. Mais l'enfant se remet à vomir, la courbe de poids redevient stationnaire, et la constipation demeure opiniâtre ; enfin, la calcémie remonte à 122 mmg le 24 octobre ;



FIG. 1



FIG. 2

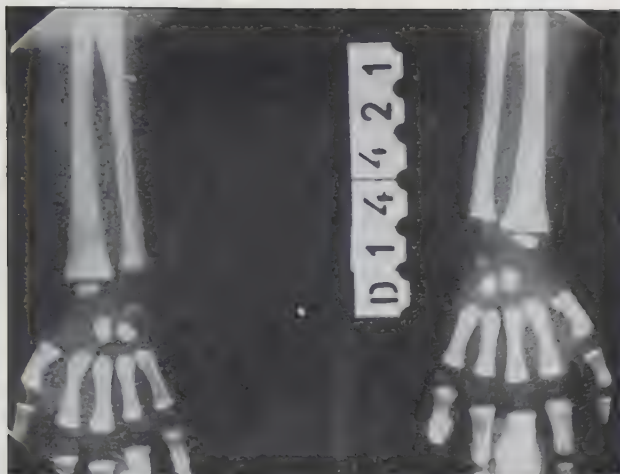


FIG. 3

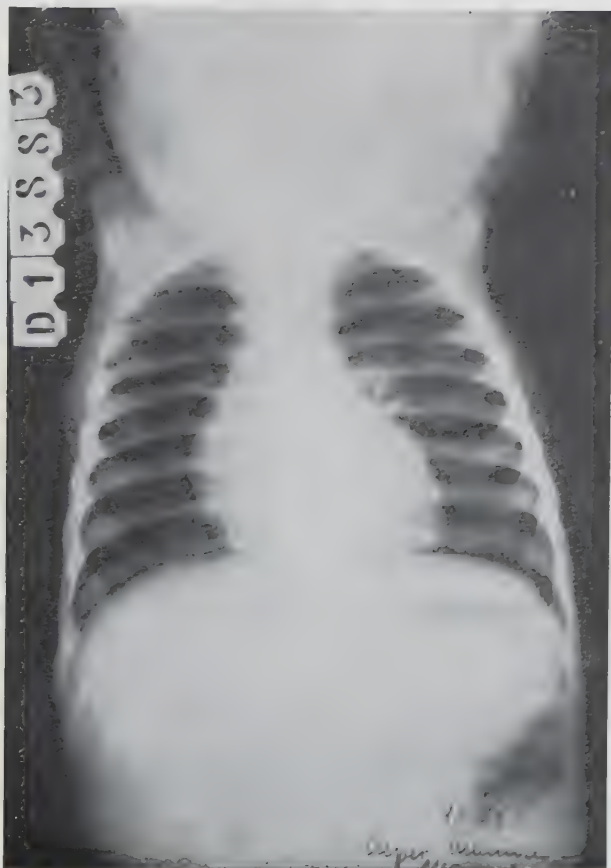


FIG. 4



FIG 5

- d) A compter du 25 octobre, on donne à l'enfant 10 mmg par jour de cortancyl ainsi que trois comprimés de calcitétracémate. Progressivement, on assiste à une amélioration de l'état clinique, l'enfant devient plus éveillé, il s'amuse et sourit, les vomissements cessent et la courbe de poids progresse. Le 16 novembre, la calcémie est trouvée à 111 mmg, l'azotémie a régressé à 0,70 g. Les radiographies des membres inférieurs pratiquées le 10 novembre montrent une discrète amélioration de l'hyper-densification ;
- e) Le 27 novembre, l'enfant est rendu à sa famille : il pèse 7,550 kg (il a grossi de 1,300 kg) ; on prescrit le traitement suivant : 7,5 mmg de delta-cortisone par jour et deux cures de dix jours de calcitétracémate à raison de trois comprimés par jour ;
- f) L'enfant est à nouveau hospitalisé le 5 janvier 1961, les parents signalant une nouvelle reprise des vomissements et une perte de poids de 750 g. On note à l'entrée un poids de 6,890 kg, une taille de 72,5 cm (l'enfant a pris 3 cm en quatre mois) ; le périmètre cranien est à 42,5 cm.

La calcémie est de nouveau élevée : 124 mmg 0/00 ; l'état rénal ne s'est pas aggravé : azotémie à 0,55 g 0/00 contre 0,70 g 0/00 et de plus on ne constate plus l'albuminurie constatée lors du premier séjour ; la leucocyturie par mm^2 s'élève à 12 et la cytologie urinaire est strictement négative. Il persiste toujours une anémie modérée, un cholestérol élevé à 3 g 0/00 et une protéinémie à 74 g 0/00.

Sur les radiographies des membres inférieurs, l'hyperdensification diaphysaire paraît en régression et il semble se dessiner au niveau des métaphyses une alternance de bandes sombres et claires. Au contraire, sur les radios du crâne on ne note que peu de modifications.

On porte les doses de delta-cortisone à 10 mmg par jour : et de nouveau les vomissements cessent, la courbe

pondérale redevient ascendante. Le 15 février, la calcémie est trouvée à 111 mmg 0/00.

2° A cette date, nous nous procurons un lait décalcifié commercialisé en Angleterre sous le nom de Locasol qui ne contient que 100 mmg de calcium par litre, alors que le lait de vache en renferme 1 180 mmg. Nous arrêtons donc le traitement de delta-cortisone et nous instituons à l'enfant le régime suivant : un litre de lait Locasol, 50 g de viande, 100 g de crème de riz et 100 g d'un mélange de légumes n'apportant que 100 mmg de calcium ; cette ration alimentaire quotidienne n'apporte au total que 250 mmg de calcium.

Pour la première fois depuis le début du traitement, le taux de la calcémie est ramené à une valeur normale, puisque le 11 mars, il se situe à 92 mmg 0/00. De plus, jusqu'au mois d'octobre 1961, il se maintient dans des limites normales. Parallèlement, l'azotémie diminue et au mois d'août 1961, elle s'élève à 0,40 g 0/00.

Le 1^{er} octobre 1961, soit un an après la mise en route du traitement, et neuf mois et demi après l'institution d'un régime pauvre en calcium, nous procédons à un bilan clinique et biologique :

— Maurice a 28 mois ; il pèse 10,300 kg, il mesure 82 cm ; il a par conséquent grandi de 13 cm et pris 4 kg.

Il n'est plus anorexique, ni constipé, mais vomit de temps en temps après ses repas.

— A l'examen : il n'est plus hypotonique ; les réflexes sont moins vifs, le souffle systolique n'est plus entendu, la tension artérielle est à 9,5/6. Dans les urines, la recherche d'albumine demeure négative sur plusieurs échantillons. Du point de vue psycho-moteur, l'enfant a fait des progrès : il se tient debout, marche avec aide, s'amuse avec les objets, dit quelques mots ; le périmètre cranien est de 47 cm ; le F.O. est normal. Néanmoins, son Q.I. reste bas, aux environs de 50.

— Les examens biologiques mettent en évidence une normalisation des différents constituants sériques :

— Calcémie est à 100 mmg 0/00, la calciurie à 1,2 mmg/kg/24 heures ;

- Phosphorémie : 57 mmg ;
- Phosphatases alcalines : 6,3 unités B ;
- Urée : 0,38 g 0/00 ;
- Acide citrique sanguin : 26 mmg 0/00 ;
- Cholestérol : 2 g 0/00 ;
- Protéines totales : 68 g 0/00.

Enfin, les radiographies objectivent :

- Un aspect pratiquement normal des os longs ;
- Seule persiste au niveau du crâne une hyperdensification de la base.

En somme, il existe de façon indiscutable une amélioration clinique, radiologique et biologique, mais un important retard psycho-moteur persiste malgré les progrès réalisés en un an en ce domaine.

Le 4 octobre 1961, afin de vérifier si le processus pathologique persiste, nous avons remis l'enfant à un régime normal. Il n'est apparu aucun trouble particulier et le 19 octobre, la calcémie et la calciurie demeurent normales, respectivement à 100 mmg et à 1,2 mmg/kg/24 heures. Dans ces conditions, nous rendons à nouveau l'enfant à ses parents.

3° Le 2 décembre 1961, l'enfant est revu en consultation : il pèse 10,400 kg et mesure 82 cm. Il va bien, mange normalement sans difficulté, ne vomit plus après les repas, mais reçoit néanmoins 10 gouttes de chlorpromazine quotidiennement. Il n'est pas constipé. Du point de vue psycho-moteur, il fait des progrès : il marche sans appui, parle et fait des phrases.

L'examen clinique est négatif : en particulier le souffle cardiaque n'est toujours pas entendu mais la tension est élevée à 10,5.

Le bilan biologique s'avère moins satisfaisant que ne le laissait soupçonner l'examen clinique. La calcémie est à 115 mmg 0/00, la phosphorémie à 50 mmg 0/00 et l'azotémie à 0,75 g 0/00. On décide donc de reprendre le lait décalcifié, associé à un régime beaucoup plus large comprenant 120 g de viande, crème de riz et légumes.

Le 25 janvier 1962, l'enfant est revu. Il va bien et mène une vie normale. La seule anomalie est l'apparition d'un eczéma

localisé à la face ; la calcémie est à 110 mmg et l'azotémie à 0,60 g 0/00. Dans ces conditions, le même régime est poursuivi. Le 3 mai 1962, l'enfant va toujours bien, il mesure 86 cm et pèse 10,800 kg. L'examen clinique est négatif et la tension artérielle se maintient au chiffre noté antérieurement. La calcémie et l'urée sanguine sont revenues à des chiffres normaux : respectivement 95 mmg et 0,35 g 0/00. Dans les urines, on ne trouve toujours pas d'albumine et la culture s'avère négative. Devant cette amélioration biologique, on décide de poursuivre toujours le même régime.

Le 20 septembre 1962, Maurice a trois ans et trois mois ; il pèse 11,200 kg et mesure 90 cm ; il se nourrit de mieux en mieux. Le bilan biologique s'avère satisfaisant : calcémie à 86 mmg 0/00, phosphorémie : 60 mmg et azotémie à 0,40 g 0/00. L'enfant est alors remis à un régime normal comportant du lait de vache.

Le 31 janvier 1963, Maurice a alors trois ans et sept mois. Il mesure 93 cm et pèse 12,100 kg. Il ne présente toujours pas de troubles digestifs, malgré la reprise de l'alimentation normale. A l'examen, l'auscultation demeure négative et la tension artérielle est maintenant à 9. Le périmètre cranien est trouvé toujours au chiffre noté un an auparavant, c'est-à-dire à 47 cm ; par conséquent, malgré l'amélioration clinique et biologique, la microcéphalie persiste. Du point de vue psycho-moteur, l'enfant présente un retard considérable : le niveau mental se situe à 18 mois - 2 ans, autrement dit le Q.I. demeure aux alentours de 50. Il existe une légère instabilité psycho-motrice. L'E.E.G. (Docteur FOURNET) objective un tracé légèrement ralenti, sans signe de souffrance hémisphérique, sans activité épileptogène. Le bilan biologique demeure satisfaisant :

- Calcémie : 104 mmg 0/00 ;
- Phosphorémie : 56 mmg 0/00 ;
- Phosphatases alcalines : 6,4 U. B. ;
- Urée : 0,46 g 0/00 ;
- Cholestérol : 2,60 g 0/00.

L'examen des urines ne permet de retrouver ni albumine, ni pyurie.

Les radiographies osseuses ne permettent de retenir qu'une légère hyper-densification de la base du crâne.

Dans ces conditions, on recommande aux parents de continuer à donner à l'enfant un régime varié et libre et on ne prescrit aucune thérapeutique particulière.

★
★★

Le tableau ci-dessous résume l'évolution biologique depuis le moment où le diagnostic a été porté jusqu'au 31 janvier 1963.

TABLEAU N° 4

Date	Age en mois	Ca mmg % ₀₀	Ph mmg % ₀₀	Urée g % ₀₀	Protéines g % ₀₀	Choles- térrol g % ₀₀	Phospha- tases alcalines U. B.
12-9-60	15 m	133	54	1,10		2,12	5,2
12-10-60	16 m	112				2,55	
9-11-60	17 m	117		0,70			
5-1-61	19 m	124		0,55	74,5	3	
15-2-61	20 m	110					
29-4-61	22 m	98	52		65	1,60	5,2
29-9-61	27 m	100	57	0,38	68	2	6,3
2-12-61	30 m	115	50	0,75			
3-5-62	35 m	95		0,35			
20-9-62	3 a 3 m	86	60	0,47			3,6
31-1-63	3 a 7 m	104	56	0,46		2,60	6,4

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

Certains facteurs nous ont paru intéressants à analyser dans cette étude, ceci à la recherche d'une corrélation possible entre eux et la survenue de l'affection, c'est-à-dire de l'hypercalcémie à forme sévère.

L'influence du sexe, la recherche d'antécédents familiaux, plus particulièrement l'influence du régime alimentaire et des médications données à base de vitamine D sont tour à tour examinées.

I. — LE SEXE

Il ne semble jouer aucun rôle et tout au plus existe-t-il une certaine prédominance du sexe masculin, puisque 24 nourrissons du sexe masculin sont atteints pour 19 nourrissons de sexe féminin. Cette différence est minime et ne permet pas de conclure sur une prédisposition due au sexe.

II. — LES ANTECEDENTS FAMILIAUX

Dans la plupart des cas, ils ont été recherchés par les auteurs, mais les résultats ayant une valeur appréciable sont limités. Dans l'ensemble, les parents ou la fratrie ne présentent aucune affection particulière, aucun trouble du métabolisme phosphocalcique, aucune modification radiologique de la trame osseuse ; nous-mêmes, nous avons pratiqué des examens aux parents de notre malade (radiographies du crâne et des mains, dosage de calcium, phosphore, urée dans le sang) : ceux-ci n'ont pas permis de mettre à jour une anomalie.

Néanmoins, FANCONI signale lors de la publication de son premier cas, que chez le père les radiographies objectivent au

niveau des mains et du crâne une légère ostéosclérose. SCHLESINGER, chez la mère d'un des cas rapportés en 1956, note que la corticale des os longs et que la base du crâne paraissent plus épaissies. SCHIERS rapporte que le frère d'un des petits malades a un nanisme, un retard intellectuel et une atteinte rénale. SMITH nous écrit enfin que, depuis la publication de son cas, un autre frère est né chez lequel on a découvert une hypercalcémie dans les premiers mois de la vie.

Ces quelques données, bien que fragmentaires, tendent à prouver que l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère est une affection familiale à transmission héréditaire. Mais jusqu'à présent, aucune étude génétique n'a été entreprise de façon systématique et l'hypothèse d'une transmission génétique devra être étayée à l'avenir par une enquête familiale et généalogique et le dépistage de sujet hétérozygote.

Cette maladie étant due à un trouble du métabolisme phosphocalcique, comme nous le verrons lors de l'étude pathogénique, il est logique de penser que les facteurs génétiques jouent un certain rôle dans sa genèse. Les arguments énoncés ci-dessus, si minimes soient-ils, doivent être considérés avec beaucoup d'intérêt, mais évidemment ne permettent pas de conclure formellement. Néanmoins, si cette hypothèse se vérifie, l'absence de trouble apparent chez les ascendants et la fratrie est en faveur d'une hérédité récessive.

Le sexe chromosomique a été étudié chez un malade par HAWORTH : il trouve 46 chromosomes, ce qui est par conséquent normal (communication personnelle de l'auteur).

III. — LA GROSSESSE

Elle s'est toujours déroulée normalement. MAC DONALD et STAPLETON seuls rapportent que la mère, lors des derniers mois, avait pris du calcium et reçu de la vitamine D.

IV. — LES CONDITIONS ALIMENTAIRES ET DIETETIQUES

a) Lorsqu'on étudie le régime de ces enfants, on constate que dans plusieurs cas (SCHLESINGER, RUSSEL, HOOFT, ANDERSON, KORANYI, etc...) les troubles cliniques ont débuté dès la naissance, alors que les enfants étaient soumis à un allaitement maternel ou à un régime sans vitamine D ; les troubles digestifs ainsi installés ont été le motif du sevrage et du passage à un lait sec. Dans d'autres cas, les enfants recevaient du lait de vache, soit lait évaporé enrichi (U.S.A.), soit lait sec demi-écrémé enrichi (National Dry Milk), en Grande-Bretagne, soit un lait sec non enrichi comme dans notre observation. Bien plus, en Angleterre, certains aliments, farines ou préparation commerciale de légume, comportent un supplément vitaminique D dans leur formule.

b) Cette notion de lait enrichi ou de lait irradié doit faire envisager le rôle possible de la vitamine D dans l'apparition de l'hypercalcémie idiopathique, d'autant plus que cette affection se rapproche, par sa symptomatologie et par ses données biologiques, de l'intoxication par la vitamine D. N'anticipons pas sur le rôle joué par la vitamine D, mais il nous paraît déjà intéressant de rechercher si tous les enfants colligés dans la littérature étaient soumis à une vitaminothérapie et si celle-ci peut être chiffrée. Il faut d'abord souligner le fait que dans les pays anglo-saxons et scandinaves, selon les lois en vigueur, le lait est « fortifié » en vitamine D. Les doses sont différentes selon le pays envisagé : elles sont de l'ordre de 400 U.I. par « quart » ou 946 U. aux U. S. A., plus importantes en Grande-Bretagne : autour de 1 400 U.I. par 1 152 cc.

Nous relevons que 36 de ces enfants reçoivent, soit par l'intermédiaire d'un lait enrichi, soit par l'intermédiaire de préparations commerciales, les deux modes d'administration étant souvent associés, une dose quotidienne non négligeable de vitamine D. Cette dose peut dépasser 1 000 U.I. par jour et même atteint, dans certaines observations, 2 000 et 3 000 U.I. par jour (BONGIOVANNI). Dans quatre observations seulement, les enfants n'ont reçu aucune thérapeutique vitaminique (PIERSON, COUTEL,

CROME, JEUNE). Dans les autres observations, aucune précision n'est donnée sur le régime alimentaire.

c) Une remarque doit être faite : cette vitaminothérapie systématique pratiquée dans un but préventif est donnée à ces doses de façon habituelle dans les pays anglo-saxons. Il faut, par conséquent, considérer que tous les nourrissons malades recevaient les mêmes doses que les autres enfants dans ces pays.

d) Il ne faut pas négliger *les apports calciques* : ceux-ci sont importants, puisque le lait de vache comporte quatre fois plus de calcium que le lait féminin et qu'il est à la base de l'alimentation de tous les enfants malades.

LES DONNEES CLINIQUES

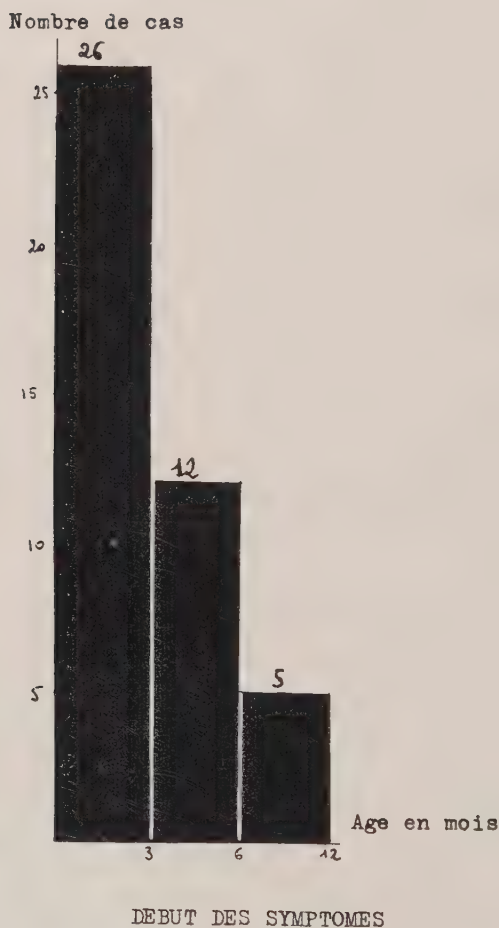
La symptomatologie clinique de l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère est voisine de celle de l'hypernatrémie D ; elle est dominée, par conséquent, par les symptômes qu'entraîne toute hypercalcémie élevée et prolongée chez le nourrisson. Mais, certaines localisations viscérales, certains traits cliniques vont apporter une note particulière à cette affection ; ce sont tout spécialement le retard staturo-pondéral, le retard psycho-moteur, le facies et les symptômes radiologiques.

I. — LE POIDS DE NAISSANCE

DALSCHNER, en 1957, faisant alors la revue de treize cas publiés, notait que dans près de la moitié des observations, ces enfants avaient un poids de naissance faible, inférieur à 2,500 kg. Lorsqu'on considère notre statistique de 42 observations, le poids de naissance n'est noté que dans 43 observations ; on constate que seuls huit enfants ont un poids de naissance inférieur à 2,500 kg ; deux de ceux-ci sont nés prématurément à sept mois et demi. Au contraire, vingt-trois petits malades ont un poids de naissance inférieur à trois kilogs, mais supérieur à 2,500 kg. A la lumière de ces chiffres statistiques, l'existence d'une hypotrophie pondérale apparaît dès la naissance puisqu'elle se retrouve dans un nombre important de cas, soit 63 % des observations publiées. Lamy pense que ce faible poids de naissance suggère l'intervention de facteurs anté-nataux, que l'on ne retrouve ni dans l'histoire familiale, ni dans les antécédents obstétricaux.

II. — LE DEBUT DES SYMPTOMES

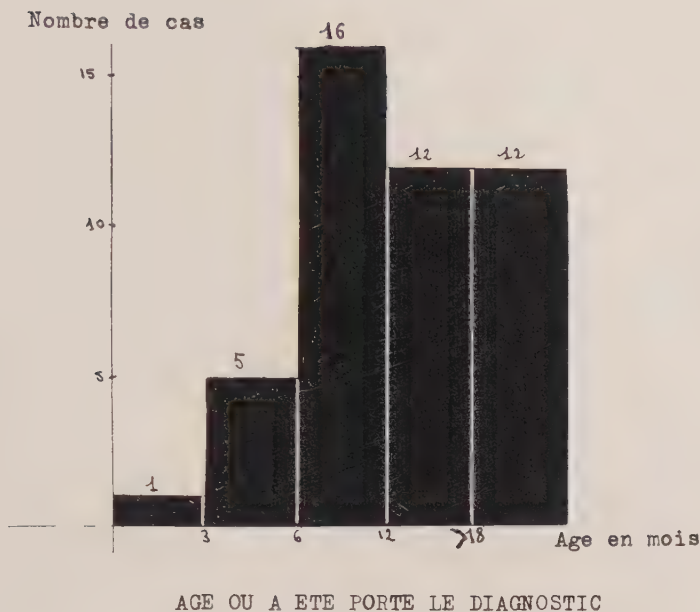
Ce début a lieu, dans tous les cas, dès les premiers mois de la vie. Le tableau ci-contre illustre bien cette donnée puisque



dans plus de la moitié des cas, c'est avant trois mois que les parents ont été alertés par les premiers symptômes.

Mais, il s'interpose un certain intervalle de temps entre les premiers symptômes et l'âge où le diagnostic de l'hypercalcémie est affirmé. Cet intervalle de temps peut être même très important, puisqu'il atteint quatre et cinq ans dans deux observations (HAYLES, SMITH).

Dans la majorité des cas, les premiers signes cliniques sont l'apparition de troubles digestifs : anorexie, vomissements, polydypsie intense avec préférence pour l'eau.



Mais, ces troubles digestifs inquiètent peu l'entourage, tout au moins au début et ce sont surtout la survenue progressive de troubles de la croissance pondérale et l'affirmation d'un retard psycho-moteur qui vont alarmer les parents et vont ainsi conduire l'enfant à l'hôpital pour pratique d'un bilan.

Mais, dans quelques cas plus rares, ce peut être la survenue d'une paralysie faciale, la fréquence des poussées infectieuses, la découverte d'une anomalie cardiaque qui vont être le motif de l'hospitalisation.

III. — TROUBLES DIGESTIFS

Les troubles dyspeptiques sont au premier plan de la scène clinique :

— *L'anorexie*. — C'est le symptôme le plus constant et le plus tenace, rapporté dans toutes les observations ; c'est bien souvent une anorexie élective. Ce sont surtout les solides qui sont refusés, alors que l'eau et les liquides, en particulier le lait, sont mieux acceptés par les enfants. Cette anorexie est parfois si impor-

tante, que pour alimenter ceux-ci on est conduit à pratiquer des gavages.

Cette anorexie n'est jamais isolée et son association aux autres troubles digestifs est très évocatrice.

— *Les vomissements* sont fréquents et signalés dans la majorité des observations. Ils sont avec l'anorexie les premiers symptômes qui installent ces enfants dans la maladie. Ils surviennent après les repas, que ceux-ci soient pris avec ou sans difficultés. Ils sont plus fréquents après une alimentation solide ou semi liquide, qu'après un biberon de lait. Ils peuvent se faire en jets (KORANYI, notre observation) sans nausées prémonitoires. Ce sont eux qui vont conduire au sevrage, au changement fréquent de régime et de lait. Enfin, caractère important, dès réduction de l'hypercalcémie par la thérapeutique, ces troubles dyspeptiques s'amendent, avec reprise de l'appétit et atténuation des vomissements.

— Devant l'abondance des vomissements, deux enfants ont été opérés pour une *sténose du pylore* (BUTLER-SCHIERS). D'après les auteurs, ce diagnostic fut confirmé à l'intervention.

— *La polydypsie* est un symptôme fréquent noté par les parents ou retrouvé à l'interrogatoire.

— Enfin, *la constipation* est signalée par les auteurs. Elle conduit et oblige à l'emploi de laxatifs et de solutions alcalines (CREERY).

IV. — LE RETARD DE CROISSANCE

C'est un symptôme habituel et constant. En général, cette hypotrophie staturo-pondérale est toujours très importante. Dans notre observation, l'enfant âgé de 15 mois a le poids et la taille d'un enfant de six mois.

Bien plus, certains auteurs décrivent leurs malades avec un tableau d'athrepsie, de cachexie : ces enfants paraissent « misérables » ; ce sont les épithètes souvent employées.

Ce retard pondéral débute dans un certain nombre de cas dès la naissance, puisque l'étude statistique des observations,

comme nous venons de le voir, nous rend compte d'un poids de naissance faible. Malheureusement, nous n'avons aucune précision sur la possibilité d'un retard statural dès la naissance : seul KORANYI rapporte que son malade ne mesurait que 42 cm : ceci tendant à prouver qu'à l'hypotrophie pondérale, s'ajoute certainement une hypotrophie staturale néo-natale. Mais FELLERS rapporte chez trois malades une taille normale à la naissance.

Bien souvent, dans un certain nombre d'observations, l'hypotrophie est rapportée à l'apparition puis à l'importance des troubles dyspeptiques ; elle commence par conséquent dès la première année de la vie.

Dans le bilan de ce retard de croissance, a été pratiquée, dans certaines observations, une étude de l'âge osseux : il est le plus souvent normal, mais il est parfois trouvé retardé et ce retard peut être chiffré de façon importante (SCHLESINGER, RUSSEL, BONGIOVANNI, ILLIG et PRADER).

La notion d'un âge osseux retardé, associé à la constipation, au retard de croissance, aux troubles biologiques et en particulier à l'hypercholestérolémie, peut en imposer suffisamment pour établir le diagnostic d'hypothyroïdie. Dans tous les cas où ils ont été pratiqués (ANDERSON, HOOFT), l'épreuve de fixation ou radio iode et le P.B.I. sont normaux. ROYER a cependant rapporté l'association d'une hypercalcémie idiopathique à forme sévère et d'un myxœdème.

V. — L'ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE

Elle a été étudiée principalement par RASKIND et COLEMAN. Elle est notée par les auteurs avec une fréquence non négligeable. Un souffle systolique a été entendu chez trente-cinq malades et une hypertension artérielle supérieure à 10 cm/Hg trouvée dans trente observations.

Le souffle systolique a son siège dans la région apexienne avec irradiation le long du bord gauche du sternum. Une seule fois, ce souffle s'accompagnait d'un frémissement (RASKIND). Il ne s'accompagne pas de modifications du premier et du deuxième bruit. Son timbre est de caractère assez doux, mais il peut être rude dans certaines observations, et alors orienter

vers la recherche d'une cardiopathie congénitale. Le phonocardiogramme (HOOFT) objective un souffle systolique discret, dont l'intensité maximale s'observe à la zone mésocardique. JOSEPH et PARROT nous rapportent, à propos d'une observation non publiée, l'association d'une hypercalcémie et d'un rétrécissement pulmonaire. La radiographie thoracique visualise un cœur de volume normal, dans toutes les observations.

L'E.C.G. a été étudié par COLEMAN chez des enfants présentant une hypercalcémie idiopathique bénigne. Ces troubles ne sont pas constants : dans la statistique de COLEMAN, sur 24 malades, 14 seulement ont une anomalie électrique. RASKIND, dans une statistique de 52 cas, n'en trouve que 8 et nous n'en trouvons que 6 dans notre statistique.

Les anomalies consistent en une surélévation du segment ST, qui est quelquefois incorporé dans la déflection supérieure d'une onde T accuminée. Le sommet de l'onde T est aplati et forme un plateau.

Le raccourcissement de QT est une anomalie électrique rencontrée habituellement dans les hypercalcémies. Il n'est pas retrouvé par COLEMAN dans ses observations. Chez 6 malades qui présentaient une hypercalcémie à forme sévère et un électrocardiogramme modifié, ce raccourcissement est noté constamment (LOWE, SCHLESINGER, HOOFT, FANCONI).

L'hypertension artérielle est manométriquement modérée, atteignant en moyenne 11 à 12 cm de Hg : mais elle peut être trouvée plus élevée à 16 et 18 cm/Hg (SNYDER, DAWSON, GRAIG). Il n'existe pas de corrélation entre la découverte d'une hypertension artérielle et celle du souffle systolique : les deux peuvent être associées ou peuvent exister isolément.

Ces manifestations cardiovasculaires sont découvertes à l'occasion de l'examen de l'enfant lors de l'hospitalisation. Mais elles peuvent apparaître précocement avant la survenue d'autres symptômes et en particulier des troubles digestifs ; si bien que le diagnostic d'une cardiopathie congénitale peut se poser. RASKIND, à ce propos, souligne que tout malade porteur d'un souffle cardiaque mais associé à des troubles de croissance, à un faciès particulier, à une hypertension, doit faire rechercher l'hypercalcémie idiopathique.

Nous envisagerons plus loin la physiopathologie de ce souffle et de l'hypertension.

VI. — LE RETARD PSYCHO-MOTEUR

Il est constant, retrouvé dans toutes les observations ; il domine, par sa présence, la symptomatologie, l'évolution lointaine et le pronostic et il imprime par conséquent à cette affection une certaine gravité.

SCHLESINGER déjà, dans une revue de 10 cas, notait que le développement intellectuel était affecté de façon permanente, et que chez trois des enfants étudiés, le quotient intellectuel ne dépassait pas 60 %.

Ces enfants sont apathiques, prostrés, tristes, ne s'intéressant pas à l'entourage ; ou bien ils sont agités, animés de mouvements incessants et désordonnés de la tête et des membres. Ils sont effrayés par le moindre bruit, par la présence d'une personne étrangère à leurs yeux. Dans la majorité des cas, les nourrissons examinés après l'âge d'un an, étaient incapables de s'asseoir et *a fortiori* de se tenir debout. Le malade de HAYLES, vu à l'âge de six ans, s'est assis à deux ans et demi et a marché à cinq ans. Dans l'observation de SMITH, l'enfant a marché à l'âge de deux ans et ne dit que quelques phrases à l'âge de cinq ans.

L'examen neurologique est en général normal, en dehors de la constatation d'une hypotonie et de réflexes tendineux vifs, contrastant d'ailleurs avec l'hypotonie musculaire. Cette hypotonie peut être si importante qu'elle permet la formation de hernies : notre malade, en particulier, présentait une volumineuse hernie inguino-scrotale gauche. La seule anomalie neurologique est l'apparition d'une paralysie faciale de type périphérique, toujours d'évolution régressive et sans séquelles.

Une microcéphalie est constatée et rapportée dans 21 observations. Cette microcéphalie n'est pas toujours en relation avec la fusion de la suture coronale ou sagittale. Elle va de pair dans six observations avec l'apparition d'une cranio-synostose (FANCONI, CREERY, MAC DONALD et STAPLETON, BONGIOVANNI, SCHLESINGER,

FELLERS). Cette cranio-synostose avec conjonction d'un œdème papillaire n'a conduit à l'intervention que dans trois cas (FANCONI, FELLERS, BONGIOVANNI). Dans les autres cas, la stase papillaire a été passagère et a permis ainsi de différer l'opération. Il faut tenir compte, dans l'appréciation de la microcéphalie, du retard staturo-pondéral ; néanmoins, elle persiste lorsque le traitement a été entrepris et que la croissance de l'enfant reprend normalement.

Des crises convulsives ont pu être rapportées (KORANYI, SMITH, CROME). Dans l'observation de SMITH, elles étaient contemporaines chaque fois d'une poussée hypercalcémique à plus de 160 mmg 0/00 et consistaient en crises généralisées avec perte de connaissance. Au contraire, la malade de KORANYI a présenté une crise n'atteignant que l'hémicorps droit, alors que le traitement était poursuivi depuis plus d'un an (régime sans calcium) et que la calcémie était normale. Le malade rapporté par CROME était un grand encéphalopathe présentant des crises convulsives généralisées subintrantes depuis la naissance ; il était en outre sourd et aveugle.

L'électroencéphalogramme a été pratiqué chez un certain nombre d'enfants : normal dans quatre cas, il objectivait chez cinq enfants des altérations diffuses sans foyer localisé ou sans signes électriques traduisant un foyer épileptogène : le tracé était ralenti ou désordonné. SMITH et KORANYI rapportent que chez leurs malades l'E.E.G. montrait un foyer de pointe-ondes au niveau du lobe occipital gauche chez l'un, au niveau des deux régions occipitales chez l'autre. Selon GIBBS, cité par KORANYI, cette localisation des altérations électriques indique une atteinte sous-corticale, en particulier thalamique et hypothalamique.

Ces troubles du développement mental et moteur peuvent apparaître soit d'emblée dès la naissance en même temps que les troubles digestifs, soit après quelques mois durant lesquels l'enfant avait un comportement normal. Mais, ils sont toujours contemporains d'autres signes cliniques : soit des troubles digestifs, soit de l'apparition du retard de croissance. Ainsi, dans notre observation, l'enfant avait eu une évolution intellectuelle normale jusqu'à l'âge de six mois.

VII. — LE FACIÈS

L'aspect particulier du faciès a été reconnu par BUTLER et FANCONI en 1952, puis il a été signalé dans les autres observations d'hypercalcémie à forme sévère. Il a permis ainsi de distinguer la forme sévère de la forme mineure et il en constitue le symptôme original. Une étude à son propos a été faite par JOSEPH et PARROT en 1958.

On le retrouve décrit dans 42 observations sur les 48 de la littérature. Il faut signaler qu'il n'a jamais été décrit dans d'autres affections du nourrisson ou de l'enfant.

Il est difficile de savoir rétrospectivement si dès la naissance ce faciès existait : dans l'observation de JOSEPH et PARROT, la mère avait trouvé un faciès bizarre à son enfant dès la naissance, mais elle affirme qu'il ne fut caractéristique qu'à l'âge de quatre mois. Dans notre observation, la mère interrogée dit ne pas avoir été attirée par l'aspect particulier du faciès de son enfant et que celui-là avait toujours existé.

C'est LOWE qui, le premier, emploie le terme de « faciès d'elfe » ou de « faciès de lutin ». Mais, comme le font remarquer JOSEPH et PARROT avec humour, les « elfes » ont un air joyeux et les auteurs, pour confirmer cette assertion, citent deux vers de LECONTE DE LISLE :

*Couronnés de thym et de marjolaine,
Les elfes joyeux dansent dans la plaine.*

Or, les malades atteints d'hypercalcémie idiopathique à forme sévère sont tristes et ont un aspect misérable, ce qui infirme la dénomination de LOWE.

Le faciès est dû à la combinaison de traits particuliers :

- Il existe un épicanthus donnant un aspect mongoloïde et un strabisme convergent : mais ce signe est absent dans un grand nombre d'observations ;
- Le nez est retroussé avec narines pointant en avant, ceci donnant l'aspect d'un chien pékinois ;

- La lèvre supérieure est proéminente et lâche : il manque l'arc habituel ;
- La bouche asymétrique, parfois, est généralement entrouverte ;
- Il existe un rétrognathisme ;
- Le front est proéminent et arrondi ;
- Les oreilles sont grandes et paraissent implantées assez bas : mais selon JOSEPH et PARROT, ceci est dû au fait que l'enfant relève toujours la tête, menton élevé. Cette illusion est augmentée si l'angle du thorax et du maxillaire inférieur est beaucoup plus ouvert ;
- Le profil de la face se dirige en arrière et de haut en bas et la ligne oreille-œil ne forme pas un angle droit avec ce profil.

Les causes qui contribuent à la formation de ce faciès restent encore inconnues. RUSSEL et YOUNG ont suggéré qu'il était dû à la croissance anormale de la base du sphénoïde. SCHLESINGER recherche la cause dans les troubles radiologiques que présente le crâne : l'ostéosclérose du crâne paraît un facteur improbable, car le faciès est présent dans certaines observations où les anomalies radiologiques du crâne sont minimales ; d'autres affections, en dehors de l'hypercalcémie, s'accompagnent chez l'enfant d'une ostéosclérose de la base du crâne ; chez ceux-ci, le faciès est normal. GRAIG a montré que la fusion prématurée de la suture sphéno-occipitale entraînait les mêmes anomalies au niveau du nez que dans l'hypercalcémie. Mais, lors des autopsies, cette fusion n'a pas été retrouvée. Il faut admettre que ce faciès est une anomalie congénitale jusqu'à preuve contraire.

Enfin, les auteurs mentionnent que le faciès persiste chez les survivants et qu'il n'est nullement affecté par le retour à la normale de la calcémie.

VIII. — LES INFECTIONS INTERCURRENTES

Ces enfants ont une sensibilité anormale aux infections et présentent des poussées de fièvre qui restent parfois sans explication.

Les infections broncho-pulmonaires sont relativement fréquentes : elles peuvent être graves et dans certaines observations elles ont entraîné la mort de l'enfant (SCHLESINGER, ILLIG et PRADER, COUTEL).

Les infections urinaires sont de même extrêmement fréquentes, comme nous l'étudierons lors des symptômes urinaires : elles peuvent expliquer, dans une certaine mesure, les accès de fièvre.

LES DONNEES BIOLOGIQUES

L'HYPERCALCEMIE

Les chiffres normaux de la concentration du calcium total dans le sérum du nourrisson sont de 90 à 115 mmg/l, ceci par les méthodes complexométriques qui sont les plus utilisées en pédiatrie, car ce dosage est effectué à l'aide de faibles quantités de plasma. A l'heure actuelle, selon ROMINGER, on peut déjà parler d'hypercalcémie pour un chiffre supérieur à 105 mmg 0/00.

Dans tous les cas rapportés dans la littérature, le taux de la calcémie est élevé au-dessus de 115 mmg 0/00, le maximum atteint étant de 185 mmg 0/00 (SMITH).

Mais « la question se pose de savoir quelle partie du calcium est à l'origine de l'hypercalcémie » comme le souligne HOOFT. En effet, le calcium total se répartit selon trois fractions : calcium diffusible ionisé, calcium diffusible lié aux acides organiques (acide citrique en particulier), calcium non diffusible lié aux protéines.

DAWSON, chez son malade, a pu doser le calcium ionisé et a trouvé une valeur de 7,3 mmg % pour une calcémie totale de 15,7 mmg % ; il existe par conséquent ici une augmentation du calcium ionisé, puisque les chiffres normaux sont de l'ordre de 6 mmg % selon diverses méthodes.

HOOFT se base sur le taux du calcium du liquide céphalo-rachidien : il est normal chez son malade à un moment où la calcémie est à 18 mmg %. Se basant sur des constatations identiques faites par d'autres auteurs (RINVIK, CREERY, DAESCHNER, LOWE), il pense que l'hypercalcémie n'est pas due à l'augmentation de la fraction ionisée. Or, actuellement, on accorde peu de valeur au calcium du liquide céphalo-rachidien pour apprécier le taux de calcium ionisé du sérum.

Comme dans cette affection il existe une élévation de la protéinémie et que près de 50 % du calcium sanguin est lié aux protéines, on peut se demander s'il existe exclusivement une augmentation du calcium non diffusible. HOOFT le pense et compare l'hypercalcémie idiopathique à l'hypervitaminose D qui s'accompagne de la même façon d'une élévation de la protéinémie.

Etant donné que les effets du calcium sont dûs en majeure partie à la fraction ionisée, on doit, dans cette affection, admettre qu'il existe une augmentation de cette fraction associée certainement à une élévation de la fraction non diffusible liée aux protéines. Ainsi, l'hypercalcémie porte sur le calcium diffusible et non diffusible.

LE BILAN CALCIQUE

Il a été étudié par différents auteurs (MAC DONALD et STAPLETON, JOSEPH et PARROT, FELLERS, LANG, FANCONI, SCHLESINGER) et par nous-mêmes.

Il consiste à mesurer d'une part le calcium ingéré, d'autre part le calcium fécal et urinaire et à déduire par différence la balance calcique. Cette étude soulève évidemment des difficultés pratiques et théoriques (ROYER) et nécessite certaines précautions, tant dans la composition des régimes que dans la surveillance du bilan proprement dit, le recueil des urines et des selles. Nous ne voulons pas ici examiner les différentes techniques pour réaliser ces bilans, mais nous désirons insister sur le fait que ce bilan calcique n'a de valeur que s'il est réalisé très correctement et minutieusement ; l'aide du personnel hospitalier, en particulier infirmières, est aussi précieuse que celle de l'homme de laboratoire.

Cette étude a été réalisée sur des périodes de trois à quatre jours par tous les auteurs. Nous-mêmes avons pratiqué ce bilan sur une période de trois jours, mais l'enfant a vomi le premier et le troisième jour, ce qui rend contestable, dans une certaine mesure, nos résultats, bien que nous ayons pu doser le calcium des vomissements ; mais, l'état de notre malade et la nécessité d'instituer rapidement un traitement pour abaisser le taux de

la calcémie nous ont conduit à différer une nouvelle mesure de la balance calcique.

Les résultats peuvent être soit rendus en pourcentage de calcium retenu par l'organisme, ceci par rapport au calcium total ingéré, soit chiffrés par kilog de poids et par jour. Les valeurs normales sont respectivement de 20 à 30 % selon l'âge, de 15 mmg/kg/jour avant un an et de 6 mmg/kg/jour au-delà d'un an.

Dans l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère avec un régime lacté normal apportant environ 900 à 1 000 mmg de kg/jour, la balance calcique est positive, par augmentation importante de l'absorption calcique : FELLERS rapporte des chiffres de 30 à 35 %, JOSEPH et PARROT de 30 % et LANG de 65 %. Il faut tenir compte, comme le soulignent tous les auteurs, pour l'appréciation de ces résultats, des faits suivants : la croissance de ces enfants est ralentie ou même nulle ; il existe une hypercalcémie ; donc, les besoins en calcium devraient être nuls et le bilan calcique négatif.

Seul FANCONI a constaté chez son malade une balance calcique négative (— 50 %), mais cette étude a été faite chez un enfant plus âgé.

LA PHOSPHOREMIE

Elle n'a jamais été trouvée abaissée. Elle est normale ou augmentée si l'insuffisance rénale est importante ; d'ailleurs, son taux varie parallèlement avec celui de l'azotémie.

La balance du phosphore est positive, comme l'ont trouvé MAC DONALD et STAPLETON.

LES PHOSPHATASES ALCALINES

Leur taux est normal ou abaissé. Pour STAPLETON, MAC DONALD et LIGHTWOOD, il est bas lorsque l'ostéosclérose est importante et s'élève lors de la guérison.

LA PROTEINEMIE

Le taux des protéines sériques est augmenté au-dessus de 70 g/litre chez quinze malades, alors qu'il est normal chez cinq malades. Dans toutes les autres observations, ce dosage n'est pas mentionné par les auteurs.

L'hyperprotéinémie peut être très importante et atteindre le chiffre de 90 g 0/00.

Il varie avec celui de la calcémie et revient à un taux normal lors de la guérison.

L'électrophorèse objective constamment une élévation des alpha 2 globulines et des gamma globulines.

LA CHOLESTEROLEMIE ET LA LIPIDEMIE

Le cholestérol sanguin est augmenté au-dessus de 2 g 0/00 chez vingt et un malades, normal chez onze autres (cf. tableau n° 5). L'élévation porte sur la fraction libre, alors qu'il n'existe pas de modification du taux du cholestérol estérifié (FORFAR), ceci a été confirmé par d'autres auteurs, mais dans notre observation, nous avons trouvé un résultat différent.

Le taux des lipides sanguins est normal (FARBER et GRAIG) ou augmenté (notre observation). L'électrophorèse des lipides objective toujours une augmentation des bêta-lipoprotéines (LOWE, FELLERS, notre observation). Le taux du cholestérol selon FORFAR est en relation étroite avec celui de la calcémie et ils évoluent tous deux parallèlement. Or, HOOFT et nous-mêmes avons constaté un cholestérol toujours augmenté après retour à la normale du taux du calcium sérique.

La constatation d'un cholestérol sanguin élevé joint à un retard de développement et même à un retard de l'âge osseux a fait envisager par certains auteurs un hypo-fonctionnement thyroïdien. Les épreuves de fixation à l'iode radio-actif et le P.B.I. ont toujours été normaux lorsqu'ils ont été étudiés (DAESCHNER, SNYDER, ILLIG et PRADER, CROME, BONGIOVANNI, SINGLETON).

Quant à l'origine de cette hypercholestérolémie, elle demeure inconnue. SCHLESINGER et FANCONI la rattachent à l'insuffisance rénale, FORFAR et FELLERS à un trouble du métabolisme des stérols. Il faut certainement rapprocher cette élévation du cholestérol dans l'hypercalcémie idiopathique à celle que l'on retrouve dans l'intoxication par la vitamine D.

LES ELECTROLYTES SANGUINS

Le taux du chlore, du sodium et du potassium sérique se situe toujours à des valeurs normales.

De même le PH sanguin est normal, ainsi que le dosage de la réserve alcaline ou des bicarbonates sanguins. Dans l'hypercalcémie idiopathique à forme mineure, il n'en n'est pas de même et dans 20 % des cas on met en évidence une acidose rénale.

Le taux du magnésium sanguin a été trouvé augmenté par FELLERS et STAPLETON. Pour ce dernier, les troubles de la magnésémie sont dus aux fluctuations de la fonction rénale. Quant à la balance du magnésium, elle n'est pas touchée (MAC DONALD et STAPLETON).

LE TAUX DES CITRATES SANGUINS

C'est FORFAR le premier qui signale que la citratémie est abaissée dans l'hypercalcémie, tant dans les formes mineures que dans la forme sévère ; il montre par ailleurs qu'il n'existe aucune relation entre son taux et celui de la calcémie, mais qu'elle s'élève pour atteindre un taux normal lors de la guérison.

Nous avons nous-mêmes constaté une diminution des citrates sanguins chez notre malade, alors que FELLERS et SMITH, au contraire, trouvent des chiffres augmentés.

Une citratémie basse a été observée chez l'enfant rachitique alors que dans l'hypervitaminose D on constate un taux élevé. Il semble donc que le métabolisme des citrates évolue de façon différente dans l'hypercalcémie idiopathique et dans l'hypervitaminose D. En fait, WINEBERG et ZETTERSTROM observent une citratémie abaissée chez un enfant de onze mois ayant une

intoxication par la vitamine D. Selon FORFAR, la physio-pathologie du métabolisme des citrates varie différemment selon l'âge de l'enfant.

LE TAUX DE VITAMINE A SERIQUE

FYFE et FELLERS trouvent un taux élevé chez leurs malades, alors que HOOFT, O'BRIEN, NOBLE J. DAVID constatent un taux normal. HOOFT, par ailleurs, rapporte que l'épreuve de surcharge par administration de vitamine A est normale.

L'HEMOGRAMME

Une anémie normochrome est fréquemment rencontrée. Elle ne s'accompagne pas d'une augmentation ou d'une baisse des globules blancs, ni de perturbation de la formule blanche. Le myélogramme (FANCONI) révèle une moelle pauvre avec diminution de l'érythroblastose.

La vitesse de sédimentation est toujours élevée, même lorsque l'anémie fait défaut ou a été corrigée. Ce fait n'a pas reçu d'explication.

L'ATTEINTE RENALE

Elle fait figure de complication, secondaire à l'évolution prolongée du taux élevé du calcium sanguin. Elle dépend ainsi de la durée de cette évolution et de l'âge de l'enfant.

a) *Les signes urinaires :*

La polyurie est un symptôme fréquent ; c'est elle qui conditionne la polydypsie.

La protéinurie est signalée dans de nombreuses observations ; elle est souvent intermittente et son taux en général est modéré ou minime. Aucune étude électrophorétique ou immuno-électrophorétique n'a été pratiquée par les auteurs pour apprécier la fraction éliminée et par là-même pour définir son origine glomérulaire ou tubulaire. Elle régresse et disparaît lors du retour à la normale de la calcémie.

La protéinurie peut être isolée ou être accompagnée d'une leucocyturie, d'une cylindrurie et même d'une pyurie. Celle-ci est présente dans dix-sept observations : les cultures d'urine révèlent en général les germes habituels de toute infection urinaire sans prédominance de l'un d'entre eux.

Le PH urinaire est toujours acide.

La chromatographie des urines est normale (PIERSON, CROME, notre observation) ainsi que l'ammoniurie. Une glycosurie n'a jamais été mise en évidence.

Le dosage des électrolytes urinaires (chlore, potassium, sodium) ne révèle aucune anomalie.

La calciurie peut être élevée (RUSSEL, FANCONI, SMITH, SCHLESINGER, FEINBERG), mais la majorité des auteurs constatent qu'elle est normale (HOOFT, FELLERS, PIERSON, notre observation). Le test de Sulkovitch a peu de valeur pour son appréciation, étant donné la polyurie. La calciurie ne dépend pas seulement du taux de la calcémie, mais du degré de l'atteinte rénale. Comme celle-ci est constante, on conçoit que le calcium urinaire ne soit pas augmenté, bien que l'hypercalcémie soit élevée.

La phosphaturie a été trouvée augmentée par FANCONI et FEINBERG, normale ou abaissée par FELLERS, SCHLESINGER, LOWE, nous-mêmes.

La citraturie est diminuée (FORFAR, FELLERS, STAPLETON, notre observation). Son taux dépend également du degré de l'atteinte rénale.

b) *Les signes sanguins :*

L'élévation de l'azotémie est le symptôme biologique marquant de cette affection ; il traduit ainsi le retentissement rénal. Dans 40 observations, on trouve une augmentation de l'azotémie ; celle-ci est normale dans cinq observations seulement.

L'azotémie évolue dans le même sens que la calcémie, mais à la phase de guérison elle peut rester modérément élevée, traduisant ainsi une atteinte rénale irréversible.

c) *Les épreuves fonctionnelles rénales :*

Elles sont évidemment perturbées : l'augmentation de l'azotémie s'accompagne d'une baisse des clearances glomérulaires

(inuline, mannitol, créatinine) qui sont inférieures de 20 à 25 % en moyenne aux valeurs normales. De même, la clearance de l'urée est abaissée.

La clearance du PAH, ainsi que le flot plasmatique rénal (déterminé à partir de la clearance du PAH) sont également diminués (FELLERS) d'un degré égal à la clearance glomérulaire.

La clearance des phosphates ainsi que le coefficient de réabsorption sont difficiles à interpréter, étant donné l'insuffisance rénale ; dans notre observation, en tenant compte des quantités de phosphate filtré, nous trouvons une réabsorption diminuée. FELLERS, au contraire, constate une réabsorption des phosphates normale et montre qu'une charge en phosphore entraîne une augmentation parallèle de la réabsorption des phosphates : cette augmentation, selon cet auteur, est similaire à celle que l'on constate après administration parentérale de vitamine D.

Les épreuves de concentration-dilution mettent en évidence une isosthénurie et même une hyposthénurie (FANCONI, DAESCHNER, SCHLESINGER). Il existe donc un pseudo-diabète insipide dans cette affection.

d) *L'U. I. V.* :

Lorsque le taux d'azote non protéique le permet, elle est toujours normale (FELLERS, SNYDER, RINVIK, etc...).

En résumé, l'étude de la fonction rénale objective une atteinte de la filtration glomérulaire avec élévation de l'azotémie, une atteinte de la fonction tubulaire avec diminution du pouvoir de réabsorption de l'eau. Il n'existe pas d'atteinte du pouvoir acidifiant, ni, semble-t-il, du tube contourné proximal.

LE BILAN ENDOCRINOLOGIQUE

a) *Le test à la parathormone* : (ELLSWORTH, HOWARD) est normal (FANCONI, FEINBERG).

b) *Le dosage des corticoïdes urinaires* : ANDERSON, BREWIS et TAYLOR ont attiré l'attention chez un enfant présentant une

forme sévère, sur le taux très bas des 17 cétostéroïdes et sur l'absence de réponse de la surrénale à l'injection d'A. C. T. H.

ILLIG et PRADER pratiquent une hypoglycémie à l'insuline et constatent, avant tout traitement à la cortisone, un net retard de la remontée de la glycémie, ceci laissant donc supposer une insuffisance surrénale. En fait, les dosages des corticoïdes urinaires et le test de THORN se sont révélés normaux.

FELLERS rapporte de la même façon une diminution des corticoïdes urinaires chez leur malade et ROYER une insuffisance surrénale fonctionnelle avec diminution de réponse à l'injection d'A. C. T. H.

Dans notre observation, le taux des 17 cétostéroïdes, ainsi que le dosage des métabolites de cette hormone, se tiennent dans des limites normales. DAESCHNER rapporte que, chez son malade, le test de THORN ne montre aucune anomalie.

Il faut certainement, dans l'appréciation des dosages urinaires des hormones surrénaliennes, tenir compte du degré de l'insuffisance rénale. Il serait beaucoup plus logique, chez ces malades, de pratiquer des dosages sanguins qui reflètent mieux ainsi l'activité surrénalienne.

LES SYMPTOMES RADIOLOGIQUES

Ils sont dominés, dans tous les cas rapportés dans la littérature, par une atteinte très particulière du squelette : l'ostéosclérose, c'est-à-dire l'augmentation de densité de la trame osseuse ; cette atteinte est assez diffuse dans l'ensemble mais on peut néanmoins lui attribuer une distribution caractéristique.

1. — Au niveau des os longs, apparaissent des bandes denses transversales dans les régions métaphysaires, alternant avec des plages claires. Elles sont généralement observées au niveau des métaphyses où la croissance se fait rapidement, c'est-à-dire au niveau des épaules, des poignets, des genoux. Ces bandes denses apparaissent sur les clichés radiographiques très opaques et anormalement épaisses. Lorsqu'elles sont plus minces, il est difficile de les distinguer des bandes métaphysaires physiologiques que l'on peut rencontrer chez l'enfant normal comme l'a montré CAFFEY. Ces bandes sont retrouvées au niveau des métatarsiens et des métacarpiens.

La diaphyse a généralement un aspect normal, mais elle peut comporter une corticale plus épaisse (SCHLESINGER) ; au maximum se réalise, comme dans notre observation, un aspect sombre et uniforme de toute la diaphyse et de la métaphyse sans que l'on puisse distinguer de lignes transverses métaphysaires, l'architecture et l'aspect trabéculaire de l'os (LOWE, FEINBERG, HAYLES et NOLAN).

SHIERS et Collaborateurs ont décrit dans une de leurs observations des modifications particulières au niveau de la région dia-épiphysaire, en particulier au niveau de l'extrémité supérieure du tibia et au niveau de l'extrémité inférieure du fémur. On trouve un aspect en cupule et crénelé de cette limite dia-

épiphysaire avec même des images en pagodes, ces anomalies étant semblables par certains points à ce qu'on rencontre dans le rachitisme commun. Selon les auteurs, ces modifications seraient secondaires à un trouble de l'ossification endochondrale. D'autres auteurs ont retrouvé des modifications semblables (EBAN).

Par ailleurs, il n'existe ni déformation des extrémités osseuses comme dans la maladie d'Albers-Schonberg, ni fracture ancienne. Enfin, EBAN signale qu'au niveau de l'articulation coxofémorale, la corticale du toit acétabulaire est formée d'une très large bande sombre anormale surtout au cours de la première année de la vie.

2. — Les noyaux épiphysaires présentent une augmentation de densité marginale et centrale donnant un aspect de double cerclage. Ces constatations sont retrouvées au niveau des vertèbres, au niveau des petits os du tarse et du carpe.

3. — Les côtes et les crêtes iliaques sont très souvent atteintes par une ostéosclérose diffuse : ceci permet sur la seule radiographie pulmonaire d'entrevoir les altérations du squelette et de permettre ainsi des investigations plus complètes et de faire le diagnostic d'hypercalcémie.

4. — Au niveau du crâne, les modifications radiologiques sont extrêmement fréquentes et tout à fait caractéristiques. L'ostéosclérose prédomine au niveau de la base du crâne et des zones supra-orbitaires. Mais, elle peut affecter toute la voûte comme dans notre observation ou celle de SHIERS et de FEINBERG. On peut constater une fusion prématurée des sutures et même les aspects radiologiques observés dans l'hypertension intra-cranienne, c'est-à-dire de nombreuses empreintes digitales (FANCONI, FELLERS).

Le massif facial peut être affecté par l'ostéosclérose, mais cette constatation est rare.

5. — Les radiographies des membres objectivent une diminution relative des masses musculaires et une augmentation d'épaisseur du pannicule adipeux, ceci selon EBAN serait l'argu-

ment radiologique de l'atteinte musculaire et de l'hypotonie trouvées chez ces enfants.

6. — Enfin, les radiographies permettent de mettre en évidence des calcifications métastatiques intéressant les parties molles, les vaisseaux ou certains viscères. En particulier, une néphrocalcinose peut être décelée soit par des radiographies standard de l'abdomen, soit par des tomographies balayant les aires rénales : cette néphrocalcinose a été retrouvée six fois.

7. — Dans trois observations, ces anomalies radiologiques sont absentes (KORANYI, BONGIOVANNI, SMITH). Dans l'observation de SMITH, il existe, au contraire, une déminéralisation osseuse avec raréfaction sous-épiphysaire, périoste augmenté d'épaisseur ; les radiographies du crâne sont normales. Ces modifications osseuses sont similaires à celles rencontrées dans l'hypervitaminose D. Or, chez ce malade, le dosage de l'activité vitaminique D du sérum a été trouvé à un taux très élevé (23 fois le taux normal) et SMITH pense à un effet direct de la vitamine D sur le tissu osseux.

TABLEAU N° 5 — *Symptômes cliniques et paracliniques*

CAS RAPPORTÉS DANS LA LITTÉRATURE	Anorexie	Constipation	Vomissements	Hypotonie	Facies	Microcéphalie	Souffle cardiaque	Hypertension > 10	Paralysie faciale	Sténose du pylore	Strabisme	SÉRUM						URINES			Néphrocalcinose radiologique	Age osseux	Craniosténose	E. E. G.
												Hypercholesté- rémie > 2 g / ₁₀₀	Hyperprotéinémie > 70 g / ₁₀₀	Dosage activité vitaminique D	Corticoïdes uri- naires (17 céto)	Balance calcique	Azotémie > 0,50 g %	Protéinurie	Pyurie					
1951 - 1952																								
Butler et coll.	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+		7,7 %	+	+	0			R			
Fanconi et Girardet	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+		50 %	+	+	0	+	+			+	
1953																								
Creery	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0		+	+			+	+	+	+	+			+	
1954																								
Lowe	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0		+	+			+	+	0	+	+	R		0	
Russel et Young	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0						+	+	+	+	+		N	0	
N° 2	+	+	+	+	+		0	0	0	0		0										N	0	
Dawson	+	+	+	+	+		+	+	0	0												N	0	
1955																								
Mac Donald et Stapleton	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0													+	

LEGENDE : + signe présent

O signe absent

case vide : signe non mentionné par l'auteur

N : taux normal

R : âge osseux retardé

P : électro-encéphalogramme perturbé

CAS RAPPORTÉS DANS LA LITTÉRATURE	Anorexie	Constipation	Vomissements	Hypotonie	Facies	Microcéphalie	Souffle cardiaque	Hypertension > 10	Paralysie faciale	Sténose du plore	Strabisme	SÉRUM				URINES			Néphrocalcinose radiologique	Age osseux	Chanosynostose	E. E. C.
												Hypéroprotéinémie > 70 g %	Dosage activité vitaminique D	Corticoides uri- naires (17 céto)	Balance calorique	Azotémie 0,50 g %	Protéinurie	Purité				
1956																						
N° 3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0						+	+	+		A	+	
Scheesinger N° 4 et coll.	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0						+	+	+			0	
N° 8	+	+	+	+	+	+	+		0	0						+	+	+			0	
1957																						
Daeschner et D.	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	0			0,8 mmg		+	0	+	R			Z
Anderson	+	+	+	+	+		+	+	+	0				↗		+	+	+			0	
Rinvik	+	+	+	+	+		+	0	0	0						+		0			0	
Lang	+	+	+	+	+		+	+								+					0	
Farber et Graig	+	+	+	+	+		+	+	+	0					+65 %	+	+	+			0	
N° 1	+																					
Bongiovanni N° 2	+		+	+	+		+	+	0	0						+	+	+	Z	R	+	
Singleton		+					0	0	+							+	+	+			0	
Shiers (G. I.) N° 1	+		+	+	+		0	+	0	+						+	+	+	Z	Z	0	
N° 3 (J. C.)	+	+	+	+	0					0						+	+	+	+	Z	0	
1958																						
Koranyi	+	+	+	+	+	+			0	0						+	+			Z	0	P

CAS RAPPORTÉS DANS LA LITTÉRATURE	SÉRUM											URINES				Néphrocalcinose radiologique	Age osseux	Craniostylose*	L. E. C.	
	Anorexie	Constipation	Vomissements	Hypotonie	Facies	Microcéphalie	Souffle cardiaque	Hypertension > 10	Paralysie faciale	Sténose du pylore	Strabisme	Hypercholestérol- émie > 2 g /100	Hyperprotéïnémie > 70 g %	Dosage activité vitaminique D	Corticosté- roïdes uri- naires (17 céto)					Balance calcique
1958																				
Snyder	+	+		+	+	+	+	+	0	0		Z	+	+			+18 %	+	+	
Hooft	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	Z	+					+	+	
Feilers (A. S.) N° 1	+		+	+	+	+	+	+	+	0		Z					+33 %	+	+	
(D. W.) N° 2																				
(R. L.) N° 3	+					0	0	0		0		+	+	+			Z	+	0	
Feinberg	+		+	+		+	+	+	0	0	+	Z					+38 %	+		
N° 1	+		+	+	+	+	+	+	0	0	+	Z					+30 %	+	+	
Joseph et Parrot N° 2	+		+		+		+	+	0	0		Z						+	+	
N° 1	+			+	+		0		0	0										
Hayles et Nolan N° 2	+		+	+	+		+	+	0	0	0	Z	+					+	+	
Royer	+	+		+	+		+					+	+		↗			+	0	
Kowarski	+	+	+				+					+	+					+	+	
N° 1	+		+	+	+		0	+	0	0	+	Z	+					+	+	
N° 2	+		+	+	+		0	+	0	0								+	+	
Lamy et coll. N° 1	+		+	+	+		+	+	0	0	+	Z	+					+	+	
N° 2	+			+	+	+	+	0	0	0	+	Z	+					+	+	

Déjà publié par FARBER et GRAIG

CHAPITRE IV

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Cette étude repose sur les documents nécropsiques publiés dans la littérature et qui sont au nombre de neuf actuellement. Ce nombre de cas, quoique peu important, permet de dégager les principales altérations anatomiques engendrées par l'évolution à long terme de l'hypercalcémie.

I. — LES ALTERATIONS RENALES

Elles sont constantes et décrites par tous les auteurs. Ce sont aussi celles qui ont été le mieux étudiées. Par ailleurs, LOWE (ainsi que DAWSON et GRAIG) a pu pratiquer une biopsie rénale chez leur malade.

A l'examen macroscopique, les reins sont atrophiques et pâles, leur surface est lisse. A la coupe, on peut se rendre compte déjà d'une néphrocalcinose.

Les lésions histologiques sont de quatre ordres :

a) *Les lésions tubulaires :*

Alors que certains tubes contournés sont normaux, d'autres montrent des modifications importantes et, de ce fait, il n'est

pas toujours possible de différencier le tube proximal du tube distal. La vacuolisation des cellules du tube proximal entraîne une occlusion partielle ou complète de la lumière. Ces vacuoles (DAWSON et GRAIG) ne sont pas colorées par le colorant des graisses ou par le P.A.S. ou par les colorants du calcium. Le tube collecteur et le tube distal contiennent des cellules acidophiles hyalines qui se colorent en rouge avec le P.A.S. et qui se colorent positivement avec les colorants du calcium, mais non avec ceux du fer. En certains endroits, l'épithélium des tubules est détruit, tandis qu'en d'autres une régénération des tubules peut apparaître.

Dans la lumière des tubes endommagés, se trouvent des polynucléaires altérés et des cylindres.

b) *Les lésions glomérulaires :*

Les glomérules sont toujours atteints, à des degrés variables (42 anormaux pour 82 normaux dans le fragment biopsique de LOWE). Il apparaît une prolifération de l'épithélium capsulaire, fusion de cet épithélium avec le flocculus et enfin formation d'une fibrose proliférative. Occasionnellement, certains glomérules sont complètement remplacés par un matériel fibrohyalin. La prolifération cellulaire et la fibrose prennent place du côté interne de la membrane basale de la capsule de BOWMANN. Il n'existe pas de calcifications glomérulaires. Enfin, dans la zone juxta-médullaire, paradoxalement, les glomérules sont normaux.

c) *Le tissu interstitiel :*

Dans le cortex se trouve un tissu jeune, fibreux, où on aperçoit des dépôts d'un matériel pathologique, ressemblant à des concrétions calcifiées, quelquefois finement granulaires, non accompagnés de réactions granulomateuses. En plusieurs endroits, où les concrétions ne sont pas formées, le matériel minéral prend la forme de fines granules, avec une encapsulation apparente, si bien que pour LOWE a pu se poser la question d'une possible infection fongique de type blastomycose. Ces dépôts donnent une réaction positive (coloration noire) avec le réactif de Kossa ; parfois ils donnent une forte réaction positive avec les colorants du fer.

Il existe des cellules inflammatoires dans la région sous-corticale qui s'infiltrant jusqu'à la région juxta-médullaire, en bandes étroites. Il est à remarquer que dans cette zone juxta-médullaire, les tubes sont normaux.

Dans la médullaire, il existe des lésions granulomateuses, dégénératives, d'épaisseur variable autour des tubules, infiltrées de dépôts calcaires finement ou grossièrement granuleux. Ce matériel calcique se tient en dehors de la membrane basale de l'épithélium tubulaire, habituellement intact. Il existe rarement dans cette zone médullaire des cellules inflammatoires, mais, occasionnellement, on peut trouver des cellules géantes multinuclées (LOWE) étrangères au rein. Il n'y a pas de relation constante entre la fibrose et l'atteinte tubulaire.

d) *La capsule :*

Elle est normale et il n'existe pas d'atteinte des vaisseaux, tant dans la médullaire que dans la corticale.

En somme, toutes les études histologiques confirment l'existence d'une néphrocalcinose globale, intéressant médullaire et corticale, s'accompagnant d'une atteinte tubulaire et glomérulaire, souvent à un stade anatomique avancé et irréversible et d'une pyélonéphrite chronique.

Comment interpréter ces lésions rénales ?

— Au niveau des tubules, il ne fait aucun doute que le calcium précipite sous quelque forme que ce soit dans le tissu environnant. LOWE pense que la précipitation du calcium à l'intérieur des cellules épithéliales ou entre les cellules et la membrane basale ne peut être affirmée.

— L'oblitération et la disparition des glomérules sont secondaires à l'atteinte tubulaire : un drainage défectueux à travers les tubes collecteurs atteints et des signes de pyélonéphrite chronique en sont la cause. Mais, la prolifération capsulaire et les formations en croissant sont inhabituelles dans les lésions de pyélonéphrite chronique. LOWE fait intervenir la possibilité de troubles ischiémiques chroniques dus à la prolifération et à la sclérose du tissu sous capsulaire.

— Tous les auteurs s'accordent pour affirmer que ces lésions ne sont pas primitives et sont secondaires à l'hypercalcémie et à la précipitation calcique ; mais, pour éliminer une maladie rénale primitive, une seule réserve doit être faite : l'atteinte corticale qui ne reçoit pas d'explication satisfaisante.

II. — LES ALTERATIONS SQUELETTIQUES

Il n'existe aucune anomalie architecturale et la structure osseuse est parfaitement conservée ; mais les espaces médullaires apparaissent étroits et pauvres en éléments hémato-poïétiques (LAMY).

On trouve simplement une ostéosclérose touchant aussi bien l'os haversien des diaphyses que l'os spongieux des métaphyses et des os plats.

Parfois, l'ossification endochondrale peut être anormale avec persistance d'aires cartilagineuses (SCHLESINGER). CRAIG, par ailleurs, sur une biopsie de côte, observe qu'au niveau de la jonction costochondrale de la côte, un fait inhabituel pour un enfant de cet âge est la persistance de colonnes cartilagineuses à une distance considérable de la zone de croissance habituelle. Il peut être observé des calcifications des cartillages costaux ou du disque intervertébral (LAMY).

III. — LES LÉSIONS ENCEPHALIQUES

Elles n'ont été trouvées que dans une seule observation (CROME). Cet auteur a trouvé en effet des lésions cérébrales chez un malade où existait un tableau neurologique assez riche : convulsions, avec même état de mal convulsif et tableau d'encéphalopathie majeure. Les lésions consistent en une dispersion généralisée des cellules nerveuses spécialement dans l'aire III, en une gliose importante et généralisée. La substance blanche est formée de cellules ectopiques. Il n'existe pas de calcifications intra-cérébrales et ceci corrobore les études anatomiques faites chez d'autres malades. Il découvre, à la partie inférieure du tuber cinereum et du chiasma, une formation nodulaire composée de cellules gliales à noyau rond ou ovale ; cette formation

fait discuter son intervention possible dans le trouble du métabolisme du calcium. Enfin, dans le lobe pariétal, il découvre un angiome caverneux.

IV. — LES LÉSIONS ANATOMIQUES CARDIO-VASCULAIRES

Ces lésions ont été rassemblées et étudiées spécialement par RASKIND. Il faut ajouter à cette statistique les deux cas de LAMY.

Dans tous les cas, on ne trouve aucune malformation congénitale du septum inter-auriculaire ou inter-ventriculaire et aucune malformation valvulaire. Chez quatre malades, l'autopsie du cœur était strictement normale, mais il faut noter que du point de vue clinique il n'existait, dans trois cas, aucun signe pathologique.

Chez tous les autres, ont été trouvées :

- Soit des modifications pathologiques touchant les valvules : calcifications (LAMY, SCHLESINGER, STAPLETON et EVANS), ou infiltration myxoïde (RASKIND) ;
- Soit des calcifications myocardiques ;
- Soit une hypertrophie ventriculaire gauche ;
- Enfin, dans deux cas, des lésions touchant les artères coronaires avec même d'anciens infarctus du myocarde liés à une coronarite chronique (LAMY).

V. — LES CALCIFICATIONS HETEROTOPIQUES

Elles sont inconstantes et intéressent divers organes :

- Les cartilages intercostaux bronchiques et trachéaux (LAMY) ;
- Les cloisons inter-alvéolaires du parenchyme pulmonaire (pneumocalcinose) ;
- Les limitantes élastiques des artères, des artérioles ;
- Les cellules ganglionnaires des plexus concentriques ;

- La dure-mère et l'arachnoïde ;
- La pulpe dentaire (DAWSON).

CONSTATATION IMPORTANTE

Il n'a jamais été trouvé d'altérations anatomiques et histologiques au niveau des glandes surrénales, du corps thyroïde, des glandes parathyroïdes ou de l'hypophyse.

CONCLUSION

Cette étude histologique par conséquent n'apporte aucune preuve anatomique quant à l'étiologie et à la pathogénie de l'affection. Elle ne fait que rendre compte de lésions anatomiques qui sont secondaires à l'élévation du taux de la calcémie, lésions spécifiques non de la maladie, mais du trouble métabolique.

Cette étude est donc importante puisqu'elle permet de rejeter toute idée d'atteinte primitive rénale ou glandulaire et de parler d'un trouble idiopathique jusqu'à preuve contraire.

CHAPITRE V

EVOLUTION DE L'HYPERCALCEMIE IDIOPATHIQUE A FORME SEVERE

La surveillance à long terme de notre malade, la persistance d'une urée légèrement élevée et d'un important retard staturo-pondéral devaient nous inciter à nous demander si l'évolution lointaine de cette affection était toujours aussi sévère. Par ailleurs, pourrait-on obtenir un pronostic meilleur si le traitement était entrepris de façon précoce, autrement dit si le diagnostic d'hypercalcémie était porté dans les tous premiers mois de la vie ? tel était le problème qui se posait pour nous.

En 1956, lors d'une revue des dix premiers cas, SCHLESINGER et Collaborateurs constataient qu'un enfant sur deux restait en vie et que le retard mental et le faciès persistaient chez les survivants. HAYLES et NOLAN, en 1958, remarquaient à propos de vingt-cinq observations que « le retour de la calcémie à la normale était toujours suivi d'une amélioration clinique mais que l'évolution à longue échéance aboutissait à un retard mental et à une insuffisance rénale progressive ».

Nous avons donc entrepris une enquête auprès des auteurs dont les malades avaient des chances d'être en vie ; l'ensemble des données en notre possession est résumé dans le tableau suivant :

TABLEAU N° 6

Auteurs	1 ^{re} observation	Dernière observation (1)	Evolution
BUTLER et SCHLESINGER	21 m	3 ans	<i>Pas de réponse à notre enquête</i> — persistance de l'hypercalcémie et de l'azotémie — amélioration de l'ostéosclérose — retard intellectuel
FANCONI et GIRARDET (Evolution rapportée par ILLIG et PRADER)	20 m	11 ans	<i>Pas de réponse à notre enquête</i> — guérison biologique complète — amélioration osseuse — apparition de caractères sexuels — retard mental important : $QI > 0,50$ (âge mental de 4 ans) — retard staturo-pondéral
CREERY	7 m	26 m	Décès après injection I.M. d'E.D.T.A. calcique
LOWE	15 m	21 m	Décès par insuffisance rénale chronique
RUSSEL N° 1	17 m	3 ans	<i>Pas de réponse à notre enquête</i> — calcémie et urée normales — amélioration osseuse — retard mental — retard staturo-pondéral
N° 2	9 m	2 a 1/2	<i>Pas de réponse à notre enquête</i> — urée élevée — retard staturo-pondéral — retard mental — faciès inchangé
DAWSON	6 m	1 an	Décès. Insuffisance rénale
MACDONALD et STAPLETON	25 m	3 ans	<i>Pas de réponse à notre enquête</i> — calcémie normale — urée élevée — retard staturo-pondér. important — retard mental important
SCHLESINGER N° 3	27 m	35 m	Décès par insuffisance rénale et infection intercurrente
N° 4	7 m	4 ans	<i>Pas de réponse à notre enquête</i> — calcémie normale — urée élevée — guérison radiologique — retard intellectuel important $Q.I. = 0,50$

(1) Cette dernière observation est soit celle notée par les auteurs dans leur publication, soit celle fournie personnellement par les auteurs en réponse à notre enquête.

Auteurs	1 ^{re} observation	Dernière observation (1)	Evolution
SCHLESINGER N° 8	24 m	3 ans	<i>Pas de réponse à notre enquête</i> — pas d'amélioration biologique — retard staturo-pondéral — retard intellectuel
DAESCHNER	17 m	32 m	Décès (calcémie normale). Cause ?
ANDERSON	4 m	6 ans	— guérison biologique — retard staturo-pondéral — retard intellectuel — ostéoporose osseuse
RINVIK	11 m	8 ans	— persistance des anomalies biologiques et hypertension — pas de retard staturo-pondéral — retard mental important
LANG			— amélioration biologique — persistance du retard mental
FARBER et GRAIG	9 m	7 a 1/2	— calcium normal — urée élevée — T.A. normale — retard staturo-pondéral — retard mental important Q.I. = 0,60
BONGIOVANNI N° 1	11 m	4 ans	— guérison biologique — retard mental — craniosynostose opérée
N° 2	18 m	4 a 1/2	— hypercalcémie — retard staturo-pondéral — retard mental modéré
SINGLETON	17 m	30 m	Décès. Cause ?
SHIERS N° 1	30 m	4 a 1/2	Décès par insuffisance rénale chronique
N° 3	3 ans	3 a 1/2	Persistance de l'ostéosclérose — retard staturo-pondéral — retard mental important
KORANYI	12 m	4 a 2 m	— guérison biologique — retard staturo-pondéral — persistance du faciès — persistance des anomalies radiologiques — retard mental : Q.I. = 0,50
SNYDER	10 m	6 a 9 m	— calcémie et urée normales — léger retard mental : Q.I. = 0,80 — retard staturo-pondéral

Auteurs	1 ^{re} obser- vation	Dernière observa- tion (1)	Evolution
HOOFT	12 m	7 ans	— amélioration biologique — hypercholestérolémie inchangée — guérison osseuse — pas de retard staturo-pondéral — retard intellectuel d'un an 1/2 — faciès inchangé
FELLERS (A.S.) N° 1	15 m	8 a 1/2	— amélioration biologique — guérison osseuse — retard staturo-pondéral — retard intellectuel important : Q.I. = 0,40
(R.L.) N° 3	7 m	6 ans	— guérison biologique — guérison radiologique — pas de retard staturo-pondéral — <i>intellect normal</i> En somme guérison complète
FEINBERG Cas N° 1	7 m	19 m	<i>Pas de réponse à notre enquête</i>
JOSEPH & PARROT N° 1	4 m	23 m	Décès par insuffisance rénale chro- nique
N° 2	4 m	10 a 1/2	— calcium légèrement augmenté — urée normale — radiographies des os normales — faciès inchangé avec dévelop- pement d'une alopecie — retard mental important : Q.I. = 0,50
HAYLES N° 1	6 ans		Toujours en vie — retard mental important : hos- pitalisation dans un centre d'en- fants retardés Pas plus de précisions
N° 2	7 m	6 ans	— guérison biologique — amélioration radiologique — développement staturo-pondéra normal — retard mental modéré
LAMY N° 1	3 a 1/2	id.	Décès dans un tableau d'insuffisan- ce rénale
N° 2	27 m	2 a 3 m	Décès dans un tableau d'insuffisan- ce rénale chronique
ILLIG et PRADER	5 m	14 m	Décès : scène infectieuse aiguë

Auteurs	1 ^{re} observation	Dernière observation (1)	Evolution
HAWORTH	8 m	6 a 1 m	— guérison biologique — persistance du faciès — léger retard staturo-pondéral — retard mental important : Q.I. = 0,50 — radiographies osseuses normales
PIERSON	7 m	5 a 9 m	— amélioration biologique — retard staturo-pondéral minime — retard mental modéré
WALLMANN N° 1	17 m	3 ans	<i>Pas de réponse à notre enquête</i> Décès à l'âge de trois ans — calcémie normale — souffle cardiaque disparu
N° 2	13 m	2 a 9 m	<i>Pas de réponse à notre enquête</i> — calcémie augmentée — retard mental important
CROME	11 m	2 a 5 m	Décès : encéphalopathie, infection respiratoire
O'BRIEN N° 1	14 m	18 m	<i>Réponse à notre enquête mais en fants perdus de vue</i> — calcémie normale — retard mental
N° 2	18 m	—	
ROYER	6 a 1/2	8 a 1/2	Décès. Calcémie normale
JEUNE	18 m	3 a 1/2	— calcémie normale — urée légèrement élevée — guérison radiographique — retard staturo-pondéral — retard mental important : Q.I. = 0,50
COUTEL	3 m	4 m 1/2	Décès : infection respiratoire
NOBLE J. DAVID	9 m	6 ans	— guérison biologique — retard staturo-pondéral — retard mental important (âge mental de trois ans et demi)
SMITH et BLIZZARD	5 ans	13 ans	— calcémie normale - urée modérément élevée — retard staturo-pondéral — apparition des caractères sexuels secondaires — retard psycho-moteur - surdit.
RASHKIND	19 m	—	Décès, cause inconnue

1) *Evolution défavorable* : On relève, dans la littérature, 15 décès qui s'échelonnent selon l'âge de 12 à 40 mois :

- Cinq enfants n'ont reçu aucun traitement et sont morts assez rapidement après quelques jours d'hospitalisation ou quelques semaines d'évolution ;
- Mais les 10 autres enfants sont morts en cours de traitement.

La cause du décès se répartit de la façon suivante :

- Six enfants sont décédés dans des conditions non précisées par les auteurs ;
- Un enfant est mort accidentellement après injection intramusculaire d'E. D. T. A. (CREERY) ;
- Cinq sont morts dans un tableau d'insuffisance rénale chronique ;
- Trois au cours d'une scène infectieuse pulmonaire ou d'une septicémie (CROME, ILLIG et PRADER, COUTEL).

ILLIG et PRADER rapportent que l'enfant mourut à l'âge de quatorze mois en vingt-quatre heures dans un tableau septicémique avec splénomégalie et qu'il n'a pas été possible d'établir une relation entre l'hypercalcémie idiopathique et le décès brutal.

Dans tous ces cas, les symptômes cliniques et biologiques ont persisté soit sans modification, soit avec une légère amélioration.

2) Nous avons tenté de préciser chez les 33 survivants l'évolution :

- Des signes biologiques ;
- Des signes osseux ;
- De la croissance staturo-pondérale et génitale ;
- Des signes cardio-vasculaires ;
- Des signes rénaux ;
- Du développement intellectuel.

Dans cette étude, nous avons éliminé quinze dossiers, soit parce que nous n'avons pas reçu de réponse à notre enquête

(mais nous avons néanmoins conservé la première observation de FANCONI car l'évolution en a été précisée par ILLIG et PRADER en 1959), soit parce que les renseignements fournis par les auteurs étaient insuffisants ou que les malades n'avaient pas été revus depuis la première observation.

C'est finalement parmi 18 observations restantes que porte notre étude.

a) Evolution des signes biologiques : ils se sont amendés dans la majorité des cas. La calcémie est revenue à la normale en un temps variable : à l'âge de quatre ans dans l'observation de FANCONI, trois ans dans celle de HOOFT, trente mois dans la nôtre ; dans certaines observations, elle est revenue à un taux normal très rapidement dès la mise en route du traitement. Néanmoins, dans quatre observations, la calcémie reste actuellement modérément augmentée aux alentours de 110 mmg 0/00 (BONGIOVANNI, FELLERS, JOSEPH et PARROT, RINVIK). SMITH signale que lors d'une exposition au soleil, durant l'été 1961, la calcémie s'était élevée à nouveau, ce qui a nécessité l'emploi d'un régime décalcifié. Quant à l'hypercholestérolémie, HOOFT et RINVIK signalent qu'elle persiste toujours chez les malades, comme chez le nôtre.

b) Evolution des signes osseux : l'ostéosclérose a complètement régressé chez tous les enfants ; KORANYI seul signale qu'il existe une légère augmentation de densité de la base du crâne chez son malade ; ANDERSON constate au contraire une légère ostéoporose.

c) La croissance staturo-pondérale : dans cinq observations, les enfants ont rattrapé leur retard et actuellement chez eux, le développement staturo-pondéral peut être considéré comme normal. Dans toutes les autres observations, il existe un retard staturo-pondéral plus ou moins important.

Chez les trois enfants les plus âgés, les caractères sexuels secondaires sont apparus.

Quant au faciès, il demeure inchangé comme nous le font remarquer certains auteurs (HOOFT, FANCONI, KORANYI, HAYWORTH, JOSEPH et PARROT). Il en est de même dans notre observation.

d) Evolution des signes cardio-vasculaires : cette évolution n'est pas toujours mentionnée dans les communications que nous avons reçues. Dans notre observation, l'hypertension a régressé et le souffle systolique n'est plus entendu. RINVIK nous signale que son malade conserve une hypertension artérielle à 14 cm de Hg et JOSEPH et PARROT, FANCONI, constatent toujours la présence du souffle systolique.

e) Evolution des signes rénaux. Ceux-ci ont été particulièrement suivis par tous les auteurs :

- L'urée est revenue à la normale de façon définitive dans 14 observations. HOOFT nous signale que la clearance de l'inuline, la créatinine de l'urée et du P.A.H. se sont normalisées. L'albuminurie a complètement disparu dans ces observations ;
- L'urée persiste légèrement élevée chez trois enfants, dont notre malade. BLIZZARD rapporte que le pouvoir de concentration du rein est limité, que la clearance de l'urée et de la P.S.P. est diminuée et qu'enfin le pouvoir acidifiant du rein a diminué.

f) Le retard intellectuel :

- Un seul enfant a rattrapé son retard intellectuel et son Q.I. est considéré comme normal pour son âge : il suit sa classe de façon satisfaisante (FELLERS, cas n° 3). Comme cet enfant a une croissance normale et qu'il ne présente plus aucun signe biologique pathologique, il peut être considéré comme guéri de façon complète. Il faut remarquer cependant que lors de son premier examen il n'existait pas de retard staturo-pondéral et le retard intellectuel était modéré.
- Au contraire, tous les auteurs nous font remarquer que leurs malades présentent un certain retard mental, variable selon chaque enfant. Il est certain que dès l'application du traitement, parallèlement à l'évolution clinique, s'est développée une amélioration du développement psycho-moteur ; mais les enfants n'ont jamais pu rattraper complètement le retard mental constaté lors de la première hospitalisation.

Chez quatre enfants, le retard mental est modéré, le Q.I. se situant autour de 0,80. Par exemple : HAYLES nous rapporte que la malade a actuellement sept ans, qu'elle doit aller pour la première fois à l'école cette année, dans une classe pour handicapés intellectuels. SNYDER, de la même façon, nous écrit que son malade va en classe avec des enfants normaux et qu'il a un goût tout particulier pour la musique et que même il joue du piano.

Les autres enfants ont un retard intellectuel beaucoup plus important, leur Q.I. ne dépassant pas dans certains cas 0,50. Notre malade se range d'ailleurs dans ce groupe. Certains sont même hospitalisés dans des établissements pour encéphalopathes (HAYLES et NOLAN, JOSEPH et PARROT).

Chez certains enfants, un électroencéphalogramme a été pratiqué. Celui-ci ne montre que des altérations diffuses, sans foyer localisé (SNYDER, JEUNE).

En résumé, on relève dans ces dix-huit observations étudiées :

- Une guérison complète ;
- Quatre enfants ayant une guérison biologique, radiologique et une amélioration satisfaisante du retard mental et du retard staturo-pondéral ;
- Treize enfants, qui bien qu'ayant une amélioration biologique et radiologique, conservent un déficit important statural et intellectuel.

3° Nous avons enfin cherché à savoir si le pronostic peut dépendre de la précocité du diagnostic, de la mise en route du traitement et des modalités de celui-ci.

a) Si l'on compare les cinq observations où l'évolution s'est déroulée de façon satisfaisante aux autres cas où l'évolution a été plus péjorative, on remarque que le diagnostic a été porté à l'âge de sept mois chez les premiers, c'est-à-dire à un âge relativement précoce. Dans onze autres observations, le diagnostic a été porté plus tardivement, en général entre l'âge de un et deux ans, et même à un âge plus avancé : cinq et six ans si l'on se réfère aux cas de SMITH et de HAYLES et NOLAN ;

les cas d'ANDERSON et de JOSEPH et PARROT font exception à cette règle, puisque le diagnostic a été porté à l'âge de quatre mois.

b) Les modalités et la durée du traitement sont résumés dans le tableau ci-contre (n° 7) :

— Les modalités de traitement ne semblent avoir joué qu'un rôle modeste, les thérapeutiques les plus utilisées étant soit le régime sans calcium, soit la cortisone ;

— Fait important, le traitement a toujours eu une durée limitée, *ce qui suppose que le trouble du métabolisme phosphocalcique est transitoire et ne se manifeste durant les premières années de la vie* ; deux enfants ont eu une rechute après l'arrêt du traitement (SMITH, KORANYI) : ceci incite à une surveillance constante et minutieuse des petits malades dès institution d'un régime normal ou dès arrêt du traitement cortisonique.

★
★★

On peut conclure que le pronostic de l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère est péjoratif : certains enfants meurent durant les premières années malgré le traitement, d'autres vont évoluer vers la guérison biologique mais avec persistance d'un retard mental important. Le pronostic sera d'autant plus favorable que le diagnostic aura été porté et que le traitement aura été institué très précocement.

Auteurs	Modalités et durée du traitement	Age de l'enfant au moment de la guérison biologique	Remarques
FANCONI et GIRARDET	Non précisée	4 ans	Pas de rechute biologique à compter de cet âge
ANDERSON	Cortisone de façon discontinue pendant plus de 5 ans	5 ans 6 mois environ	id.
RINVIK	Cortisone puis régime sans calcium durant un an environ	23 mois	id.
FARBER et GRAIG (DW) (FELLERS cas N° 2)	Régime sans calcium durant deux ans	non précisé	Retour à la normale de l'activité vitaminique D du sérum en 19 mois
BONGIOVANNI N° 1 N° 2	Cortisone - durée non précisée Régime sans calcium - durée non précisée		Pas de rechute biologique
KORANYI	Cortisone de façon discontinue pendant 2 ans, puis régime pauvre en calcium durant un an - durée totale : 3 ans		Rechute ayant nécessité la reprise de la cortisone durant 15 jours
SNYDER	Cortisone durant 8 mois	18 mois	Pas de rechute biologique
HOOF	Thyroxine durant 2 ans environ	3 ans	id.

Auteurs	Modalités et durée du traitement	Age de l'enfant au moment de la guérison biologique	Remarques
FELLERS N° 1 N° 2	Régime sans calcium durant 2 ans environ	3 ans 3 mois 2 ans 7 mois	Baisse de l'activité vitaminique D du sérum à un taux normal en 20 mois
JOSEPH et PARROT (Cas N° 2)	Régime sans calcium, puis cortisone durant 17 mois environ	24 mois	Pas de rechute biologique
HAYLES et NOLAN (Cas N° 2)	Cortisone durant quelques mois		Pas de rechute biologique
HAWORTH	Régime sans calcium, puis cortisone durant 14 mois	22 mois	Pas de rechute biologique après arrêt du traitement
PIERSON	Cortisone, puis E.D.T.A. <i>per os</i>		Pas de rechute biologique
Notre observation	Sulfate de soude, puis cortisone 3 m 1/2, puis régime sans calcium durant 19 mois	3 ans 3 mois	id.
NOBLE J. DAVID	Régime sans calcium, puis cortisone durant 24 mois environ	2 ans 9 mois	id.
SMITH	Cortisone durant 8 mois, puis régime pauvre en calcium durant 30 mois		Rechute en 1961 après exposition au soleil nécessitant à nouveau un régime pauvre en calcium. Retour à la normale de l'activité vitaminique D du sérum en 2 ans

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC

LE DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère se posera chez un nourrisson devant le tableau clinique constitué par l'association de troubles digestifs (anorexie, vomissements, constipation et soif) associés à une stagnation pondérale et surtout à un retard psycho-moteur, considérable dans certains cas, tous ces troubles entraînant un état athrep-sique et un aspect « misérable » de l'enfant.

Un certain nombre d'éléments vont permettre d'affirmer le diagnostic :

- 1) Les troubles biologiques caractérisés par une hypercalcémie associée à une phosphorémie normale ou élevée, une hypercholestérolémie, une hyperprotidémie avec augmentation des alpha deux à l'électrophorèse ;
- 2) La découverte de signes traduisant une atteinte rénale : azotémie parfois très élevée, protéinurie avec pyurie, hypertension artérielle accompagnée dans certains cas de signes cardiaques tels un souffle systolique mésocardiaque ;

- 3) Un bilan calcique positif et très élevé pour l'âge de l'enfant, c'est-à-dire supérieur à 20 mmg/kg/jour chez le nourrisson de moins d'un an et de 10 mmg/kg/jour chez le nourrisson âgé de plus d'un an ;
- 4) Un faciès très particulier que l'on peut considérer comme pathognomonique de cette affection et caractérisé par un strabisme convergent, un épicanthus, un nez retroussé, un rétrognathisme, une bouche largement ouverte et de grandes oreilles ;
- 5) Une hypotonie considérable contrastant avec la vivacité des réflexes tendineux et l'absence de signes neurologiques précis ;
- 6) Une ostéosclérose prédominant à la base du crâne et au massif orbitaire, au niveau des métaphyses où la radiographie objective une alternance de bandes sombres et claires, au niveau des côtes et des vertèbres, au niveau des épiphyses avec aspect de double cerclage ;
- 7) Une néphrocalcinose mais inconstante.

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous n'envisagerons que peu les problèmes diagnostiques posés par un tableau fait de troubles dyspeptiques avec stagnation pondérale ou se traduisant par une encéphalopathie importante. Tout nourrisson hospitalisé pour de telles manifestations est soumis à des investigations biologiques et radiologiques et de ce fait, la discussion se circonscrit autour d'une hypercalcémie ou d'une ostéosclérose.

A. — *Problèmes posés par des troubles dyspeptiques*

Ceux-ci se traduisent, comme nous venons de le voir, par des vomissements, une anorexie, une constipation et une soif intense. Or, l'acidose rénale idiopathique, type LIGHTWOOD-ALBRIGHT, se traduit par la même séméiologie. Le tableau clinique est identique car ces enfants sont apathiques, irritables et hypotoniques. Enfin, du point de vue urinaire, on constate une protéinurie et même parfois une néphrocalcinose. Mais le

diagnostic est affirmé par les examens biologiques : on ne constate pas d'hypercalcémie, mais une diminution importante de la réserve alcaline associée à une hyperchlorémie et à une alcalose urinaire. Quant à la radiologie, elle peut montrer, soit un squelette normal, soit des signes de rachitisme.

B. — *Problèmes posés par la découverte d'une ostéosclérose*

Il est bien entendu que ces problèmes se posent essentiellement chez le nourrisson ou chez le jeune enfant ; c'est pourquoi certaines étiologies particulières à l'adulte ne seront pas envisagées ici, en particulier certaines affections telles que les myélo-fibroses et les myélo-scléroses, la maladie de Paget, les atteintes osseuses au cours de certaines hémopathies telles que les leucémies myéloïdes chroniques ou la maladie de Hodgkin.

1) *La maladie d'Albers-Schonberg* est l'affection qui, par son aspect radiologique, se rapproche le plus de l'ostéopétrose de l'hypercalcémie idiopathique de FANCONI-SCHLESINGER.

Cette affection congénitale et héréditaire se manifeste radiologiquement par une opacification du squelette ne permettant pas de distinguer zone corticale et zone médullaire. Si la base du crâne et les vertèbres sont très opaques, l'aspect radiologique des os longs est différent de celui de l'hypercalcémie idiopathique. En effet, il existe une hyperdensification des extrémités des os longs fichés dans une diaphyse qui est en règle respectée par le processus ostéo-sclérotique, d'où l'aspect en haltères. On peut apercevoir des stries transversales au niveau des métaphyses, comme dans l'hypercalcémie idiopathique.

Du point de vue clinique, des fractures peuvent apparaître car si ces os ont la dureté du marbre à l'examen anatomique, ils en ont la fragilité.

Fait important, il n'existe pas de trouble du métabolisme phospho-calcique ni de trouble du développement et apparaissent des complications assez spéciales telles une anémie due à la myélosclérose, des compressions des nerfs craniens avec atteinte des nerfs optiques et cécité et une nécrose du maxillaire supérieur.

2) *L'ostéopétrose myxœdémateuse*, entité décrite par JEUNE et BÉRAUD, peut par certains points poser des problèmes de diagnostic assez difficile avec l'hypercalcémie idiopathique. L'ostéopétrose atteint les côtes, les vertèbres, le bassin, la base du crâne et le massif facial, mais est moins marquée sur les os longs des membres : la structure trabéculaire de l'os est conservée, et on ne trouve pas de stries transversales métaphysaires. Il existe par ailleurs, associés, les signes cliniques du myxœdème, c'est-à-dire l'hypotonie, la constipation, le retard psycho-moteur et staturo-pondéral, l'aspect du faciès différent de celui que nous avons décrit dans l'hypercalcémie idiopathique, les troubles des phanères. L'âge osseux est retardé. Du point de vue biologique, le bilan phospho-calcique est perturbé : il existe une balance calcique positive (JEUNE et MULLER) ; une hypercalcémie a été rapportée par ROYER, NAYLOR, JEUNE : deux malades sur une statistique de vingt-cinq cas ; l'azotémie est normale (ROYER), mais peut être élevée comme dans l'observation de JEUNE ; l'hypercholestérolémie est de règle ainsi que l'anémie. L'épreuve de fixation radio-iode permet de faire le diagnostic et de lever tout doute si par hasard il en existe. Enfin, le traitement par l'extrait thyroïdien permet de faire régresser les troubles osseux et biologiques. Mais, il est à remarquer que ROYER a publié une observation où coexistent un myxœdème et une hypercalcémie idiopathique à forme sévère et que d'autre part HOOFT a traité une hypercalcémie par la thyroxine avec un résultat favorable.

3) *L'hypoparathyroïdie* peut entraîner une augmentation généralisée de densité de l'os. Dans sa thèse, DUC en rapporte huit observations où il existe une ostéosclérose au niveau du bassin et des vertèbres ; dans deux de ces observations, il existe une hyperostose corticale. Mais le syndrome biologique est différent de celui de l'hypercalcémie idiopathique puisque celui-là est représenté de façon constante par une hypocalcémie et une hyperphosphorémie très élevée.

D'autres affections peuvent entraîner une ostéosclérose, mais leur diagnostic est plus aisé et ne prête guère à discussion.

4) *La maladie de Caffey* se caractérise par un épaississement de la corticale des os longs sous-périostés, localisé en

général à une partie du squelette. Au niveau de ces hyperostoses, existe souvent un gonflement des parties molles ou des déformations segmentaires, rencontré le plus souvent au niveau des tibias. Mais, il n'existe pas de trouble du bilan phosphocalcique et l'évolution se fait favorablement et spontanément vers la guérison en un à deux ans.

5) *La maladie d'Engelman* (dysplasie diaphysaire progressive) affecte la portion diaphysaire des os où l'on note une ostéosclérose. Mais, on ne trouve aucun des stigmates cliniques et biologiques de l'hypercalcémie.

6) Les intoxications fluorées ou par les métaux lourds (bismuth et plomb) produisent des zones denses au niveau des métaphyses ; l'interrogatoire permet de retrouver l'intoxication et les examens de laboratoire permettent le diagnostic.

7) L'intoxication chronique par la vitamine A entraîne des altérations radiologiques bien étudiées par CAFFEY : elles sont similaires à celles de l'hyperostose corticale interne avec épaississement fusiforme du périoste, engainant une diaphyse légèrement décalcifiée. Cet aspect, différent de celui rencontré dans l'hypercalcémie idiopathique et de plus la symptomatologie clinique, permettent d'en faire le diagnostic.

8) L'intoxication chronique par la vitamine D provoque en général chez l'adulte une déminéralisation de l'os. Chez l'enfant, au contraire, peut se produire un dépôt de minéral calcique dans les zones de calcification au niveau des métaphyses et ainsi se réalise radiologiquement l'alternance de bandes denses et claires (JEANS). Cependant, une ostéosclérose diffuse touchant en particulier le crâne et les vertèbres n'a pas, à notre connaissance, été rapportée chez l'enfant.

FRONTALL a publié une observation où existait une ostéosclérose généralisée au cours d'une intoxication chronique par la vitamine A et D, associées. Dans les cas d'hypercalcémie idiopathique, on ne retrouve jamais d'intoxication par la vitamine A.

C. — *Problèmes diagnostiques posés par la découverte d'une hypercalcémie*

De la même façon que pour l'ostéosclérose, certaines étiologies particulières à l'adulte ne seront pas envisagées dans cette étude.

Par ordre de fréquence et par similitude clinique et biologique, deux affections viennent au premier plan chez le nourrisson dans cette discussion : ce sont l'hypervitaminose D et l'hypercalcémie idiopathique bénigne du type décrit par LIGHTWOOD.

1) *L'hypervitaminose D* : De nombreuses observations en ont été publiées ; DEBRÉ et Collaborateurs en ont fait une étude exhaustive en 1947.

Les signes cliniques ainsi que les signes biologiques sont identiques à ceux que l'on retrouve dans l'hypercalcémie idiopathique ; l'atteinte rénale est de règle associée à une hypertension. Mais, l'examen radiologique révèle des lésions différentes, comme nous venons de l'envisager plus haut : il existe une décalcification généralisée du squelette, avec une atteinte très particulière du calcanéum. Le faciès est normal et s'il existe un retard de croissance, le retard psycho-moteur fait défaut. L'intoxication vitaminique est retrouvée par l'interrogatoire. Le traitement et l'arrêt de l'intoxication amènent la sédation des signes cliniques et la guérison, mais celle-ci reste dominée néanmoins par le degré de l'atteinte rénale.

Actuellement, en France, les observations d'hypervitaminose D ont diminué de fréquence, avec en contre-partie, malheureusement, une recrudescence du rachitisme commun, comme le souligne LESTRADET.

Il faut noter, à ce propos, que l'atteinte histologique rénale, dans l'intoxication par la vitamine D est différente de celle rencontrée dans l'hypercalcémie idiopathique : la zone la plus affectée est la jonction cortico-médullaire.

2) *L'hypercalcémie idiopathique bénigne type LIGHTWOOD-PAYNE* : Cette affection, décrite pour la première fois en Angle-

terre, a également été rapportée dans d'autres pays, mais avec une moindre fréquence ; elle est pratiquement inconnue en France. Actuellement, plus de deux cents observations en ont été rapportées.

Le syndrome est caractérisé par les mêmes signes cliniques et biologiques que dans la forme sévère : il peut même exister une atteinte cardiaque associée à une hypertension ; les radiographies du squelette peuvent montrer des bandes métaphysaires au niveau des os longs. Mais le faciès ne permet pas de déceler un aspect bien particulier, l'ostéosclérose n'atteint jamais le crâne et les vertèbres et le développement psycho-moteur est normal.

Dans la majorité des cas, par l'intermédiaire du traitement ou même spontanément, l'évolution se fait favorablement vers la guérison sans séquelle (MITCHELL, CREERY, STAPLETON, MACDONALD et LIGHTWOOD, etc...).

Mais, à côté de cette forme bénigne, a été isolée une forme intermédiaire. En effet, dans certaines observations, l'évolution a été plus péjorative en raison d'une complication infectieuse intercurrente mortelle, ou en raison d'une atteinte rénale irréversible. Dans d'autres cas, un léger retard mental a été noté, mais cette constatation reste néanmoins exceptionnelle puisque retrouvée seulement dans trois observations (MITCHELL, HARRIS, GRIBETZ). A titre d'exemple, nous rapporterons l'observation de GRIBETZ : il s'agit d'un enfant de dix ans qui présentait une hypercalcémie associée à une hypertension, à une azotémie, à une kératopathie hypercalcémique et à un léger retard mental. L'auteur nous écrit qu'actuellement ce malade a vingt ans : le bilan biologique est strictement normal, le développement staturo-pondéral s'est déroulé de façon satisfaisante, la puberté s'est accomplie normalement et complètement ; du point de vue physique, cet enfant a un comportement normal puisqu'il fait des études brillantes au collège. Le seul point particulier est la persistance d'une urée modérément élevée à 0,50 g 0/00.

En conclusion, l'hypercalcémie idiopathique à forme bénigne de type LIGHTWOOD-PAYNE se caractérise de la forme sévère par l'absence de certains signes (faciès, retard psycho-

moteur important et ostéosclérose sévère) et par une évolution favorable.

Les autres affections qui entraînent une hypercalcémie chez le nourrisson et le jeune enfant sont plus rares et même exceptionnelles. Leur diagnostic est en général beaucoup plus aisé, car la symptomatologie biologique et radiologique est bien différente de l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère.

3) *L'hyperparathyroïdie* est une affection exceptionnelle chez l'enfant. Les signes cliniques sont ceux de l'hypercalcémie et de l'hypercalciurie, c'est-à-dire polyurie, polydypsie et néphrocalcinose. Les examens radiologiques vont montrer des lésions différentes : déminéralisation du squelette frappant le crâne, les os longs, les vertèbres, le bassin, détruisant la lamina dura des alvéoles dentaires, entraînant des lésions de rachitisme au niveau des zones d'accroissement. Il peut même exister des calcifications méta-statiques dans les tissus mous.

Les examens biologiques vont permettre le diagnostic : hypercalcémie mais hypophosphorémie, élévation du taux des phosphatases alcalines, hypercalciurie et bilan négatif.

La cause de l'hyperparathyroïdie est le plus souvent un adénome ou une hyperplasie chez l'enfant de moins de sept ans.

4) *La maladie de Besnier Boeck Schaumann* a été décrite chez l'enfant après deux ans (SOHIER et DELBOSC, LAMY et TURIAF); or on sait que l'hypercalcémie peut s'observer dans la sarcoïdose associée à une hypercalciurie, qui peut elle-même se compliquer de néphrolithiase ou de néphrocalcinose. Le bilan calcique est positif, mais les lésions osseuses, lorsqu'elles existent, sont totalement différentes : encoches osseuses au niveau des phalanges ; elles coexistent toujours avec des lésions cutanées, ganglionnaires ou pulmonaires.

5) *L'hypophosphatasie* entraîne une hypercalcémie, mais les données biologiques et radiologiques sont très particulières : diminution du taux des phosphatases alcalines, rachitisme sévère ; le diagnostic est affirmé par la présence de phosphoéthanolamine dans les urines.

6) *L'insuffisance surrénale* peut s'accompagner exception-

nellement d'une hypercalcémie. En 1957, LEEKSMA en a publié cinq observations chez l'adulte. Chez l'enfant, ROYER a observé une hypercalcémie chez un enfant de cinq ans ayant une hyperplasie surrénale congénitale, virilisante non traitée.

7) *La leucose aiguë* peut s'accompagner chez l'adulte d'une hypercalcémie et de lésions osseuses. Chez le nourrisson, de tels faits n'ont jamais été signalés.

8) MICHAEL a décrit, en septembre 1962, un syndrome caractérisé par une hypercalcémie, des calcifications sous-cutanées et une nécrose du tissu sous-cutané. Il n'existe ni ostéosclérose, ni faciès caractéristique. Ce syndrome apparaît dans les premières semaines de la vie et guérit sans séquelles par le traitement cortisonique et le régime pauvre en calcium. Cette affection serait secondaire à un accouchement long et difficile, donnant naissance à des gros enfants qui doivent être réanimés.

9) HALLMAN, en 1954, a souligné la fréquence de l'hypercalcémie chez des prématurés atteints de *pneumonie interstielle plasmo-cellulaire*. Or, on sait que ces enfants sont soumis à une vitamino-thérapie D et il n'existe ni ostéosclérose, ni faciès particulier. On pense qu'il s'agit d'une hypersensibilité à la vitamine D, l'infection prédisposant à cette hypersensibilité très certainement.

CHAPITRE VII

ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Toute hypercalcémie, quel qu'en soit son mécanisme, se traduit par la présence de certains symptômes (troubles digestifs) et l'atteinte de certains organes (rein - os).

Dans le cadre de l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère, il en est également de même, mais certaines localisations viscérales sont très particulières et ne reçoivent pas une explication satisfaisante si l'on tient l'élévation de la calcémie pour seule responsable.

Dans cette affection, l'hypercalcémie ne doit pas être dissociée du taux normal ou élevé du phosphore sanguin : la saturation presque complète du phosphore et du calcium du milieu extra-cellulaire explique les précipitations de phosphate de calcium dans les tissus qui sont extrêmement fréquentes (LESTRADET).

I. — SYNDROME NERVEUX ET DIGESTIF

L'hypercalcémie s'oppose à la tétanie et entraîne une hypo-excitabilité musculaire et nerveuse, d'où fatigabilité, hypotonie musculaire, anorexie, vomissements, constipation, apathie.

II. — LES SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

L'hypertension est à rattacher très certainement à l'atteinte rénale et à la néphro-calcinose.

Quant au souffle, sa présence et son évolution régressive demeurent obscures :

L'anémie ne semble pas en cause, car elle n'est pas constante et le souffle persistait après sa correction (CREERY).

Il n'existe pas de malformations cardiaques congénitales.

Le souffle a été retrouvé dans certaines observations d'intoxication par la vitamine D : Ross en particulier a montré que les examens histologiques révélaient une calcification étendue du ventricule droit et de l'atrium gauche. Dans le cas de RASHKIND, il existait une dégénérescence myxœdémateuse des valvules et pour cet auteur ce serait l'atteinte des valvules, soit par ce processus dégénératif, soit par des dépôts calciques, qui serait responsable du souffle.

Mais, chez certains malades où a été pratiqué un examen anatomique, on n'a pu trouver de relations entre l'atteinte valvulaire et la présence du souffle.

III. — LE RETARD MENTAL

La coexistence d'un retard mental et d'une hypercalcémie est d'un grand intérêt.

Pour certains auteurs, il n'existerait pas de relation entre l'hypercalcémie et la présence d'un retard intellectuel : en effet son taux est le même dans la forme sévère et dans la forme bénigne et cette dernière ne s'accompagne pratiquement jamais d'atteinte psycho-motrice. Comme le souligne SCHLESINGER, lorsque l'ostéosclérose est bénigne, que la calcémie revient rapidement à la normale sous traitement, le retard mental reste présent et ne régresse pas. Ceci implique donc la participation d'autres facteurs qui nous sont inconnus.

Il est improbable, selon SCHLESINGER, du fait de la rareté

de l'hypertension intra-cranienne qu'une cause mécanique produise ces symptômes mentaux.

En fait, nous ne connaissons pas les effets de l'hypercalcémie sur le développement du cerveau et sur le cerveau immature. Chez l'adulte, ROGERS a montré que l'hypercalcémie sévère peut produire des symptômes mentaux. Dans l'hypervitaminose D, les auteurs (DEBRÉ, GONIN) ont rapporté des états de mal convulsif avec coma. Nous savons que dans certaines observations le trouble métabolique a commencé dès la naissance, c'est-à-dire à un moment où le cerveau n'a pas parfait son développement. Aussi, certains auteurs insistent sur le fait que l'atteinte est secondaire à l'évolution prolongée de l'hypercalcémie, mais ceci reste à démontrer.

IV. — L'OSTEOSCLEROSE

Elle semble conditionnée par deux facteurs :

a) Rétention du calcium et des phosphates. Tout calcium qui ne peut être éliminé doit être entreposé en majeure partie dans le squelette ; dans cette affection, il existe d'une part une absorption calcique accrue et d'autre part une insuffisance rénale plus ou moins sévère, ne pouvant contrebalancer les apports.

L'intervention de ce facteur rénal paraît difficile à prouver de façon indiscutable, mais il paraît probable ; il est déterminé par ailleurs par l'hypercalcémie elle-même.

Dans les six cas d'ostéopétrose myxœdémateuse rapportés par MULLER dans sa thèse, quatre présentaient une insuffisance rénale. Dans le cadre de l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère, les deux cas où les signes osseux sont absents ont une urée normale.

b) Les conditions anatomiques.

L'ostéosclérose atteint essentiellement les zones d'ossification endochondrale, métaphysaire, les noyaux épiphysaires et la base du crâne. Le mécanisme de production de ces aspects radiologiques ne paraît pas entièrement résolu. Il a été étudié

par RHANEY et MITCHELL, FLETCHER, SHIERS et surtout EBAN en 1961.

Les études histologiques pratiquées par biopsie ou post-mortem ont révélé que l'os dans ces territoires ostéosclérotiques avait une structure lamellaire normale.

EBAN se reporte aux études qui ont été faites sur les lésions osseuses dues à l'intoxication par la vitamine D chez l'enfant et chez l'animal et par les métaux lourds (plomb, bismuth, strontium). Toutes ces études montrent le même trouble histopathologique au niveau des métaphyses des os longs qui sont par excellence des zones de croissance (PARK). Le trouble histopathologique commun est la persistance anormale d'une zone provisoire calcifiée qui réalise une sorte de barrage et un arrêt de la croissance ("growth retardation lattice"). Histologiquement, cette zone est due à une matrice cartilagineuse calcifiée anormalement étendue et dense, pauvre en ostéoblastes et en os néoformé. Il en résulte un trouble d'activité ostéoblaste/ostéoclaste et un trouble de la vascularisation du cartilage. Dans cette zone pathologique non spécifique, les sels de métaux lourds se déposent et s'objectivent radiologiquement par des lignes transverses sombres. S'il n'existait pas cette zone, les éléments métalliques ne pourraient se déposer.

EBAN pense qu'au cours de l'hypercalcémie idiopathique il se produit le même phénomène. La matrice cartilagineuse serait secondaire soit à l'action toxique directe de l'hypercalcémie, soit à l'action toxique de la vitamine D, si l'on admet le concept d'une hypersensibilité à la vitamine D. Ainsi, se déposent les sels de calcium dans cette zone de la même façon que les sels de métaux lourds et une bande assez dense radiologiquement en résulterait. Ainsi, on ne peut pas parler de dépôt de calcium sur un os normal mais d'une véritable « intoxication » par le calcium. Ces bandes denses sont différentes quant à leur nature et à leur aspect des lignes de soudure des cartilages de conjugaison observés chez l'adulte jeune.

L'augmentation de densité du crâne, toujours selon EBAN, est due probablement au même mécanisme. La croissance du crâne normal se fait par résorption de la table interne et dépôt d'os au niveau de la table externe. Si le processus est ralenti,

la table interne est insuffisamment érodée, alors que le dépôt d'os sur la table externe continue. Le résultat sera une sclérose osseuse due non à la formation d'un os nouveau anormal, mais à une perte anormale de la résorption de l'os.

V. — L'ATTEINTE RENALE

Nous avons déjà fait remarquer dans un chapitre précédent (étude anatomo-pathologique) que l'atteinte primitive du parenchyme rénal n'était pas responsable de l'hypercalcémie et que la néphrocalcinose était très certainement secondaire au trouble pathologique.

Du point de vue physio-pathologique, on ne connaît actuellement aucune maladie rénale primitive qui entraînerait une hypercalcémie.

L'insuffisance rénale avec diminution de la filtration glomérulaire s'accompagne toujours d'une calcémie normale ou abaissée : ceci est dû à l'élévation de la phosphorémie (le rapport $\text{Ca} \times \text{P}$ étant constant) et à une diminution de l'absorption intestinale du calcium (LESTRADET et Collaborateurs).

L'insuffisance tubulaire avec élimination exagérée du phosphore (syndrome de TONI-DEBRE-FANCONI) ne s'accompagne jamais d'hypercalcémie.

Les affections tubulaires rénales avec néphrocalcinose (acidose rénale de LIGHTWOOD, syndrome d'ALBRIGHT, pyélonéphrite chronique avec acidose hyperchlorémique) entraîne des troubles biologiques et osseux sans hypercalcémie.

On ne connaît pas d'affection rénale, enfin, où il existe un trouble isolé de la réabsorption tubulaire du calcium.

La néphropathie constatée dans l'hypercalcémie idiopathique est certainement secondaire au dérèglement du métabolisme calcique : c'est la « néphropathie hypercalcémique » (ROYER et FREDERICH). Les signes rénaux et les perturbations de la fonction rénale sont exactement ceux que l'on constate chez tout sujet soumis à une hypercalcémie qu'elle qu'en soit son étiologie (hypervitaminose D, hyperparathyroïdie, destruction osseuse importante, sarcoïdose).

L'hypercalcémie entraîne (FOURMAN, EPSTEIN et collaborateurs, ZEFFREN) :

— Une polyurie dont le mécanisme reste assez mystérieux : elle ne peut être mise sur le compte des effets osmotiques de l'hypercalciurie, mais elle est attribuée à une insuffisance fonctionnelle du tube distal et du tube collecteur. Cette polyurie ne réagit pas à l'hormone antidiurétique post-hypophysaire. Elle s'accompagne d'une isosthénurie et d'une hyposthénurie lors des épreuves de diurèse osmotique ; elle est indépendante de la baisse de la filtration glomérulaire (ZEFFREN).

La perte du pouvoir concentrateur du rein est en rapport direct avec l'hypercalcémie et s'amende dès guérison de ce trouble métabolique. Selon ZEFFREN, on ne peut incriminer un trouble du système multiplicateur à contre-courant ou de la tonicité du tissu interstitiel médullaire car on devrait alors constater constamment une isosthénurie et non une hyposthénurie lors des épreuves de diurèse osmotique.

On peut expliquer cette anomalie par atteinte du tube distal et du tube collecteur où s'effectue la réabsorption de l'eau qui est limitée en dépit des doses adéquates de vasopressine. Ceci implique que le calcium soit agisse par lui-même sur la perméabilité de l'épithélium tubulaire pour l'eau, soit inhibe l'action de l'A. D. H. Actuellement, on ne peut se prononcer pour l'une ou l'autre possibilité physio-pathologique.

On ne peut savoir non plus si l'atteinte est déterminée par l'hypercalcémie ou l'hypercalciurie : ZEFFREN rapporte que trois malades ont une hyposthénurie en présence d'une hypercalciurie, tandis qu'un autre a le même trouble en son absence :

— La filtration glomérulaire est diminuée (ZEFFREN) avec chute des clearances, de l'insuline et de l'urée ;

— FOURMAN a rapporté un défaut d'excrétion des ions hydrogènes.

Tous ces troubles (réduction de la filtration glomérulaire, perte du pouvoir concentrateur) sont réversibles si la durée de l'hypercalcémie est limitée. Sinon se produit une atteinte

irréversible des cellules du tube collecteur (névrose cellulaire) et à un stade ultime une néphrocalcinose. Lorsque l'atteinte rénale a régressé, on n'a jamais pratiqué d'étude histologique par ponction biopsie pour connaître l'évolution anatomique et en particulier l'évolution de la néphrocalcinose.

Il faut envisager le rôle de la vitamine D sur le rein puisque pour certains auteurs, comme nous le verrons, cette affection serait due à une hypersensibilité à cette vitamine ou à un défaut du métabolisme des stérols. DENT, HENNEMAN et STAPLETON ont montré que la vitamine D entraîne une hypercalciurie, mais l'action nocive de cette vitamine sur le tubule avec anomalies fonctionnelles et anatomiques reste à démontrer.

CHAPITRE VIII

ETUDE PATHOGENIQUE

FANCONI et GIRARDET écrivaient, lors de la publication de leur première observation :

« Le syndrome n'entre ni dans le cadre de l'hyper ou de l'hypoparathyroïdie. Aucune des néphropathies connues ne peut expliquer ce syndrome. L'anamnèse et l'évolution ne sont pas celles d'une hypervitaminose D. Les troubles primaires de l'ossification ne présentent pas d'altérations de la fonction rénale. »
et ils concluaient :

« Nous avons étudié ce cas unique en son genre avec tous les moyens de recherche dont nous disposons et nous ne pouvons dire comment ce trouble grave du métabolisme du calcium et des phosphates a pu naître. Mais, dans ces troubles du métabolisme phospho-calcique, il est important de connaître leur tendance et leur nature plutôt que le lieu où ils apparaissent. »

Or, il faut l'avouer, depuis 1952, plusieurs hypothèses ont été émises sur la foi d'investigations plus poussées lors de l'étude des observations qui ont été publiées par la suite ; des progrès dans la compréhension de ce trouble du métabolisme

calcique ont certes été effectués, mais *la pathogénie de l'hypercalcémie à forme sévère demeure inconnue*. Plusieurs explications ont été fournies par les auteurs pour rendre compte de l'apparition de certains symptômes, mais la découverte du trouble métabolique proprement dit reste du domaine de l'hypothèse. Or, seule cette découverte permettra non seulement la compréhension sans équivoque de l'affection, mais aussi l'application d'une thérapeutique plus efficace.

★
★★

L'hypercalcémie chez l'enfant peut se produire dans des conditions différentes :

- Soit par absorption intestinale accrue de façon pathologique et là il faut souligner le rôle important joué par la vitamine D ;
- Soit par hyperfonctionnement des glandes parathyroïdes, soit par un trouble situé au niveau de l'hypothalamus où existent différents mécanismes régulateurs du métabolisme phospho-calcique, par l'intermédiaire de la fonction parathyroïdienne ;
- Soit par destruction osseuse pathologique ;
- Soit par excrétion urinaire calcique insuffisante, mais nous avons pratiquement infirmé cette hypothèse.

Ces perturbations peuvent exister isolément ou de manière associée. Dans la pathogénie du syndrome, certaines peuvent être éliminées, étant donné ce que l'on sait maintenant des données cliniques, histologiques et physiopathologiques : ce sont l'hyperfonctionnement parathyroïdien, la destruction osseuse accélérée et l'atteinte rénale.

Avant d'aborder dans une étude plus détaillée les différentes théories émises, il paraît nécessaire de rappeler les principaux points connus du métabolisme phospho-calcique et de la vitamine D ainsi que les données récemment émises quant aux mécanismes régulateurs.

I. — METABOLISME DU CALCIUM ET DE LA VITAMINE D

Nous étudierons plus spécialement, dans ce chapitre, l'absorption intestinale du phosphore et du calcium, l'excrétion urinaire de ces cathions et nous terminerons sur le rôle des parathyroïdes et de la vitamine D. Nous avons envisagé plus haut l'étude des fractions circulantes ; l'étude de la fixation du calcium sur le squelette et l'ossification ne seront envisagées que brièvement.

A. — *L'absorption du phosphore et du calcium - son mécanisme*

— Les apports de calcium chez le nourrisson sont réalisés par le lait de vache, les légumes et les farines : ce sont les sources les plus importantes ; mais, les quantités varient selon les modalités de cette alimentation et ne peuvent, par conséquent, être chiffrées ; elles sont plus importantes lors de l'utilisation du lait de vache dans les régimes.

La balance calcique est largement positive physiologiquement chez le nourrisson, étant donné son taux de croissance important : elle est de l'ordre de 20 à 30 %, soit 150 à 250 mmg/24 heures en moyenne.

— L'absorption intestinale : calcium et phosphore doivent être ionisés pour être absorbés ; l'ionisation calcique est réalisée grâce à l'acide chlorhydrique gastrique qui dissocie les sels calciques alimentaires ; à l'heure actuelle, on attache peu d'importance au rapport phospho-calcique dans cette dissociation, mais certains composés calciques (phytate, oxalate, sulfate) sont peu dissociables dans l'intestin et donc peu absorbables. De même l'excès des graisses joue un rôle inhibiteur par formation de savons calciques insolubles (ostéomalacie des stéatorrhées). L'ionisation du phosphore se réalise facilement pour

les phosphates inorganiques alors que les phosphates organiques nécessitent la présence de phosphatases intestinales.

L'absorption du calcium est obligatoire dans la partie supérieure de l'intestin et ne dépend que de la concentration et de la solubilité des sels calciques : l'acide citrique et cholique l'augmentent. Dans la partie basse, au contraire, l'absorption du calcium est facultative et c'est ici qu'intervient le rôle de la vitamine D.

HARRISSON a étudié spécialement le transport du calcium à travers la muqueuse intestinale à l'aide du calcium marqué radio-actif, *in vivo* et *in vitro* sur des anses intestinales isolées. Les courbes d'absorption du calcium à travers la muqueuse intestinale ont été faites chez des rats carencés en vitamine D et des rats normaux. Il constate que dans la partie initiale de l'intestin se réalise une rapide absorption du calcium, ceci chez les deux lots de rats ; la différence se fait à la partie suivante de l'intestin, surtout au niveau de la partie terminale : chez les rats carencés, la courbe d'absorption s'aplatit, alors qu'au contraire chez les rats ayant reçu de la vitamine D, la courbe d'absorption continue à s'élever et se maintient à un niveau supérieur ; ainsi les quantités de calcium absorbées chez les rats ayant reçu de la vitamine D sont bien plus importantes.

Quant à l'absorption du calcium à travers la muqueuse intestinale, elle se réalise de deux façons (HARRISSON) : soit de façon passive (loi de l'osmose) ; soit de façon active : l'énergie de ce passage actif est puisé dans une réaction de phosphorylation oxydative. La vitamine D renforce ce processus, mais peut agir sans son intermédiaire.

Ainsi, la vitamine D agit sur le passage intestinal du calcium à travers la muqueuse intestinale en augmentant la perméabilité de celle-ci et en agissant sur le système de phosphorylation.

Quant à l'absorption du phosphore, il semble que la vitamine D joue un rôle, mais celui-ci ne pourrait se manifester qu'indirectement par suite de son action favorable sur l'absorption du calcium.

L'intervention de la parathormone sur l'absorption intestinale du phosphore et du calcium n'est pas démontrée.

— L'organisme est capable de s'adapter aux variations des apports calciques : le squelette, selon NICOLAYSEN, joue un rôle non négligeable dans cette régulation. Mais l'absorption est secondaire aux besoins de l'organisme, donc plus importante chez l'enfant.

— Le régime a une influence certaine : *les besoins en vitamine D sont plus faibles* (mais existent) chez le nourrisson au sein que chez le nourrisson au lait de vache : autrement dit, l'absorption calcique est plus facile avec le lait féminin. On a incriminé la teneur non élevée de celui-ci en graisses non absorbables, sa richesse en galactose, ainsi que son rapport phospho-calcique. En réalité, si ces facteurs jouent un rôle indéniable, il n'en demeure pas moins que nous ne connaissons pas de façon parfaite les raisons du moindre besoin en vitamine D des nourrissons alimentés au lait féminin.

B. — *L'excrétion du calcium et du phosphore*

L'élimination urinaire du phosphore et du calcium est de loin la plus importante et la plus complexe.

— Seul le calcium ultra-filtrable traverse les glomérules, et plus de 99 % de ce calcium filtré est réabsorbé par le tubule proximal : le rein constitue un barrage très important pour le maintien du calcium dans l'organisme (COURVOISIER).

Le contrôle direct de la vitamine D sur l'excrétion rénale du calcium (diminution de la réabsorption tubulaire) est possible, mais non démontré. Quant à l'intervention de la parathormone, elle n'a pu aussi être démontrée de façon satisfaisante : l'injection de parathormone entraîne une diminution initiale de la calciurie en même temps qu'une élévation de la calcémie, l'hypercalciurie n'apparaît qu'au-delà d'un certain taux de la calcémie.

— L'excrétion rénale du phosphore est conditionnée par la filtration glomérulaire et sa réabsorption tubulaire, mais celle-ci est moins importante proportionnellement que pour le

calcium. Par ailleurs, il semble exister, au niveau du tube distal, une excrétion active, mais ceci est loin d'être prouvé.

L'action de l'hormone parathyroïdienne est connue depuis longtemps sur ce mécanisme : elle augmente l'élimination urinaire du phosphore par inhibition de la réabsorption tubulaire ; elle augmenterait peut-être la filtration glomérulaire du phosphore.

Le rôle de la vitamine D sur la phosphaturie est complexe et fait encore l'objet de controverses. HARRISSON, chez le chien rachitique, note qu'elle augmente la réabsorption tubulaire. PAUPE, GENTIL et HENNEMANE montrent que l'action rénale est différente chez les rachitiques normocalcémiques et hypophosphorémiques, où existe une forte réaction parathyroïdienne, la vitamine D diminuant l'élimination urinaire des phosphates ; chez les rachitiques hypocalcémiques et normophosphatémiques, l'administration de vitamine D dans l'ensemble augmente l'élimination urinaire des phosphates. Selon ces auteurs, la réponse à la vitamine D peut être opposée comme si la vitamine D perdait son activité sur un tubule fortement sollicité par la parathormone. Chez les sujets normaux, l'action de la vitamine D n'est pas constante (NICOLAYSEN et EEG-LARSEN) et est moins importante.

— L'excrétion fécale du calcium provient non seulement des quantités non absorbées, mais aussi d'une fraction notable excrétée par les sucs digestifs et peut-être par la muqueuse intestinale, mais ce mécanisme n'a pas encore été démontré de façon satisfaisante.

C. — *La fixation du calcium sur le squelette*

Le squelette contient 99 % du calcium de l'organisme (1 200 gr chez l'adulte) et 70 % du phosphore : les deux ions sont combinés sous forme d'hydroxyapatite.

L'os est formé d'une matrice protéique composé de fibrilles collagènes, d'une substance amorphe riche en mucopolysaccharides et d'un fluide intra-osseux. Le matériel minéral entre pour 70 % dans la constitution du squelette, le matériel organique pour 30 %.

La formation de l'os requiert deux phénomènes simultanés :

- la précipitation des cristaux d'hydroxyapatite ;
- la fixation du calcium sur la substance fondamentale.

1. — La précipitation du cristal d'hydroxyapatite se réalise grâce à l'A. T. P. du cartilage : celui-ci est capable d'abandonner une molécule de pyrophosphate qui se fixe sur le cartilage pour former avec la matrice protéique préosseuse un complexe pyrophosphoprotéinate capable lui-même de fixer activement les molécules de phosphate tricalcique (CARTIER). Le rapport Ca/P dans le cristal varie de 1,3 à 2.

Mais on ne sait comment est agencé le cristal : soit entre les fibres collagènes de la trame osseuse, soit directement porté par celles-ci.

2. — La fixation du calcium :

L'échange isoionique du calcium et du phosphore entre cristal osseux et fluide intra-osseux se réalise grâce aux larges quantités de citrate présent à la surface du cristal. Les citrates permettent ainsi de maintenir la concentration ionique du phosphore et du calcium à un taux supérieur à la saturation.

D. — *La régulation de la calcémie*

Selon FANCONI, cinq mécanismes différents interviennent dans la régulation de la calcémie :

- 1) Le transfert intravasculaire de calcium de la fraction ionisée à la fraction portée par les protéines, suivant la loi d'action de masse $Ca^{++} \times Protéines \times Protéinate de Ca^{++} =$ constante. Ce mécanisme est rapide et paraît être sous la dépendance en partie de la parathyroïde qui augmente l'ionisation du protéinate de calcium.
- 2) Echange isoionique obligatoire de calcium du squelette avec celui du sérum selon les lois physico-chimiques. C'est une action très rapide, comme l'ont montré les études avec le calcium marqué.
- 3) Action de la parathormone sur l'os : c'est le facteur le plus

important dans la régulation de la calcémie. Ce mécanisme est plus lent, mais les résultats très importants.

- 4) Absorption du calcium de l'intestin sous la dépendance de la vitamine D.
- 5) Le rôle du rein dans la régulation du métabolisme calcique semble être peu important.

E. — *Rôle de la parathyroïde et de la vitamine D*

Nous avons, tout le long, évoqué leur rôle et nous ne ferons que résumer leurs points d'actions principaux.

— *La parathyroïde* représente " le calciostat » de l'organisme (FANCONI). La parathormone agit sur l'os en favorisant la dissolution des sels minéraux par dépolymérisation des mucopolysaccharides de la trame osseuse et sur l'activité des cellules osseuses. Elle joue sur la réabsorption des phosphates au niveau du rein : ainsi « l'hormone parathyroïdienne mobilise le calcium de l'os dans le sérum et les phosphates de l'os dans l'urine » (COURVOISIER).

La régulation de la sécrétion de parathormone se fait par l'intermédiaire du taux de la calcémie (fed-back).

— *La vitamine D* joue dans l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, agit sur l'os normal en mobilisant le calcium, augmente la concentration du citrate dans les tissus et l'organisme (os et reins) et augmente la réabsorption tubulaire des aminoacides. Elle a néanmoins des effets secondaires discutables : elle interviendrait dans la calcification de la matrice osseuse, augmenterait la calciurie ; quant à l'excrétion des phosphates rénaux, son action est variable.

Les interrelations entre vitamine D et parathormone :

- Sur l'intestin, il semble qu'il existe une synergie entre les deux substances ;
- Sur les reins, il semble y avoir un antagonisme ; HARRISSON signale que la réponse du rein à la parathormone est faible ou nulle en cas de carence en vitamine D ;

- Sur l'os, la parathormone a toujours une action déminéralisante. L'action de la vitamine D dépend des doses utilisées et de l'état de réceptivité du squelette. A forte dose, HARRISSON a montré que la vitamine D agit en synergie avec l'activité des parathyroïdes ; expérimentalement, il a montré que le rat carencé en vitamine D est insensible aux injections de parathormone ;
- Sur la calcémie, parathormone et vitamine D sont toujours hypercalcémiantes.

Il ne faut pas oublier l'action des autres glandes endocrines ; celles-ci n'ont qu'un rôle accessoire. Les androgènes et les oestrogènes ont une action sur la trame protéique de l'os et favorisent leur minéralisation. Les glucocorticoïdes ont un rôle contraire.

II. — LES THEORIES ETIO-PATHOGENIQUES DE L'HYPERCALCEMIE IDIOPATHIQUE

Nous nous efforcerons d'évoquer dans un ordre chronologique les différentes hypothèses émises depuis l'isolement de l'affection en 1952. L'hypercalcémie idiopathique bénigne ne sera pas dissociée dans cette étude, car les deux affections posent dans le principe les mêmes problèmes pathogéniques. L'existence d'un plus grand nombre de cas de ces formes mineures a permis, par une enquête statistique plus valable, la recherche de l'étiologie de ces affections :

1) SCHLESINGER et BUTLER avaient suggéré « que l'affection était peut-être due à plusieurs troubles différents touchant le cœur, les reins, le squelette et le métabolisme du calcium ». Ils pensaient, par ailleurs, que le retard mental était associé et non secondaire aux troubles métaboliques. Nous savons, de source sûre, actuellement, que l'atteinte rénale, cardiaque et osseuse est secondaire à l'hypercalcémie. L'hyper-parathyroïdie est infirmée par les épreuves biologiques (FANCONI) et par les études histologiques. La survenue de cette hypercalcémie doit faire appel à d'autres notions pathogéniques.

2) *Rôle des médications alcalines.* — En 1953, CREERY constate que les enfants observés dans son Service et présentant une hypercalcémie du type LIGHTWOOD-PAYNE ont absorbé pendant un laps de temps variable mais important des médications alcalines, ceci pour lutter contre la constipation. Il pense que syndrome de BURNETT et hypercalcémie idiopathique sont des syndromes voisins et rattache ainsi l'hypercalcémie et l'atteinte rénale à la prise prolongée d'alcalins. Mais la publication, par la suite, d'autres observations ont infirmé cette hypothèse ; CREERY lui-même, en 1954, chez d'autres malades hospitalisés ne trouve pas d'ingestion de médicaments alcalins.

3) *Rôle des infections.* — Se référant aux travaux d'HALLMAN sur la pneumonie interstitielle plasmo-cellulaire du prématuré où existe une hypercalcémie, CREERY, sur une statistique de 33 cas, observe que chez dix enfants existait une infection chronique entérale ou des poussées successives infectieuses respiratoires. L'auteur suggère, à la suite de cette constatation, le rôle possible de l'infection dans le déterminisme de l'hypercalcémie chez certains enfants : l'infection conduit à un ralentissement du taux de croissance, diminue dans ces conditions l'utilisation du calcium sérique par les tissus et l'os et l'hypercalcémie résulte de la conjonction de deux facteurs : conservation de l'absorption calcique, ralentissement de l'utilisation périphérique du minéral.

Mais l'hypercalcémie par elle-même entraîne un arrêt de croissance ; dans certaines observations, on ne retrouve pas ces antécédents infectieux et l'hyper-alpha 2 globulinémie traduisant un processus inflammatoire n'est pas constante. Le mauvais état général de ces enfants peut enfin expliquer leur sensibilité aux agents infectieux. Le problème est donc inversé : l'infection est secondaire à l'hypercalcémie.

4) *L'insuffisance surrénale.* — ANDERSON a constaté, nous l'avons vu, chez un malade présentant une forme sévère que l'excrétion urinaire des 17 céto-stéroïdes était à un taux inférieur à la normale et qu'il n'existait pas de réponse surrénalienne à l'injection d'A. C. T. H. D'autre part, un traitement par la cortisone entraînait une baisse remarquable de la calcémie et de la phosphorémie, une élévation des 17 céto-stéroïdes urinaires et une baisse du taux du cholestérol sanguin. D'autres auteurs ont rapporté les mêmes effets de l'A. C. T. H. au cours de maladie d'Addison sur le taux du cholestérol.

Cet auteur pensait qu'il existait, dans cette affection, un dysfonctionnement surrénalien primitif.

Or, l'auteur nous communique qu'actuellement cet enfant a une sécrétion urinaire des 17 céto-stéroïdes normale et que sa surrénale répond parfaitement à l'administration d'A.C.T.H. : il pense qu'il n'existe pas dans cette maladie une insuffisance surrénale organique mais un ralentissement du métabolisme

des corticoïdes au niveau de la surrénale, ceci durant la toute première enfance (communication personnelle de l'auteur).

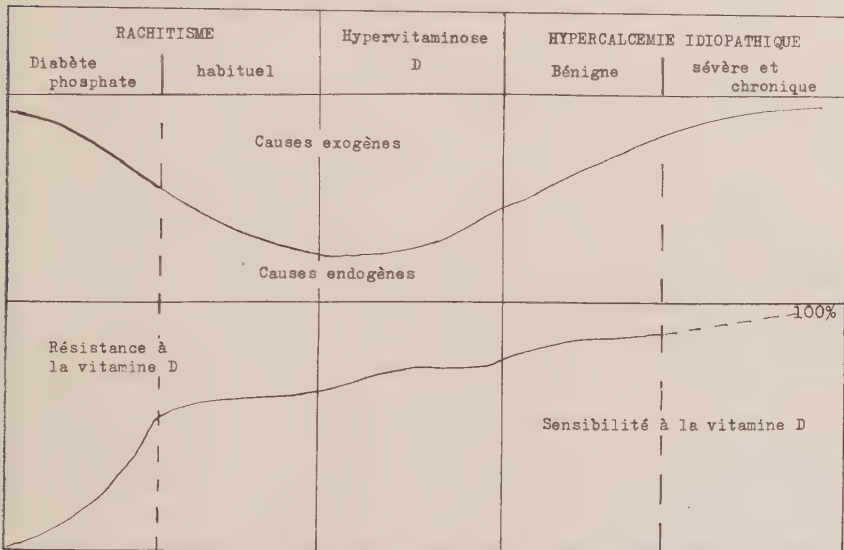
5) *L'hypersensibilité à la vitamine D.* — La publication de nombreuses formes mineures avec une fréquence accrue en Grande-Bretagne où les enfants reçoivent, à titre systématique, lait vitaminé et suppléments vitaminiques médicamenteux, l'étude des balances calciques, tant dans les formes sévères que dans les formes mineures, ont attiré l'attention de plusieurs groupes de chercheurs sur l'influence de la vitamine D et du calcium dans l'apparition de l'affection. Par ailleurs, la relative similitude de l'hypercalcémie idiopathique, tant du point de vue clinique que biologique, avec l'hypervitaminose D est également frappante et a orienté les recherches des auteurs dans ce sens.

Ceux-ci (LOWE, 1954 ; LIGHTWOOD, 1954 ; B. CARTER, DENT, FOWLER et HARPER, 1955 ; MAC DONALD et T. STAPLETON, 1955 ; H. STAPLETON et EVANS, 1955 ; MORGAN, 1956) constatent qu'il existe une absorption calcique accrue, très importante dans certains cas, en relation avec un rapport calcique augmenté. En particulier, MAC DONALD et T. STAPLETON étudiant l'effet de différents régimes observent que la balance calcique des malades est fortement positive sous régime calcique ou lacté normal, et négative lors d'un régime pauvre en calcium. Le lait de vache contient quatre fois plus de calcium que le lait féminin, son influence sur la balance calcique se conçoit aisément, mais cette importance de l'apport calcique, l'absorption intestinale augmentée ne fournissent pas une explication suffisante et ne permettent pas de situer l'origine du trouble.

C'est pourquoi, l'hypothèse d'une sensibilité anormale à des quantités normales de vitamine D a été soulevée par LIGHTWOOD en 1954, mais reprise et défendue par LOWE, H. STAPLETON et EVANS, les DAESCHNER, B. CARTER et DENT, MITCHELL.

STAPLETON et EVANS, pour défendre cette hypothèse, se réfèrent aux travaux sur la vitamine D et en particulier à ceux de FOLLIS, PARK et JACKSON ; ils évoquent la susceptibilité très variable des différents individus à la vitamine D. Certains sujets (comme certains animaux) n'ont pas besoin de vitamine D pour que l'absorption du calcium se fasse normalement et, s'ils

reçoivent de la vitamine D, répondent de façon anormale par une augmentation non négligeable de l'absorption digestive de calcium et de phosphore. B. CARTER et DENT ont donné des arguments cliniques en faveur de cette théorie : chez un de leur malade, ils redonnent au moment de la convalescence de faibles doses de vitamine D ; ils provoquent ainsi une rechute et une aggravation des manifestations cliniques et biologiques avec élévation de la calcémie. JEANS confirme ces résultats par une expérience analogue. En 1955, FANCONI et SPAHR admettent cette hypothèse et soumettent le tableau ci-dessous :



Répartition des manifestations cliniques et des troubles du métabolisme phospho-calcique selon la sensibilité à la vitamine D (d'après G. FANCONI et SPAHR).

Mais certains auteurs, en particulier HUBBLE, doutent de cette explication : ce dernier administre de larges doses (500 000 U. I. et 1 000 000 U. I.) à deux enfants présentant une forme mineure sans produire une rechute lors de la convalescence, sans aggraver les signes cliniques à la phase active de la maladie. Ainsi, pour HUBBLE, l'hypersensibilité est à mettre sur le compte d'une immaturité rénale avec absence de réponse aux variations de l'activité para-thyroïdienne. CREERY constate même une amélioration clinique sous vitamine D.

Néanmoins, l'hypothèse d'une sensibilité anormale à la vitamine D peut être considérée, avec quelques réserves, comme l'explication la plus vraisemblable de la pathogénie de l'hypercalcémie idiopathique à forme mineure. En effet, les auteurs sont d'accord actuellement pour considérer que les besoins journaliers de vitamine D chez le nourrisson sont variables et dépendent de l'ensoleillement, du taux de croissance. Des doses de 400 à 800 U.I. sont très bien supportées. Dans la littérature, les phénomènes d'intoxication n'apparaissent qu'après ingestion de doses très importantes (plus de dix fois la dose normale). Chez ces malades, les doses sont de l'ordre de 2 000 à 3 000 U. I. par jour et n'atteignent pas, par conséquent, un taux pathologique ; pour admettre le rôle de la vitamine D, on doit par conséquent admettre la susceptibilité très particulière de ces enfants à cette vitamine. La preuve en a été fournie :

— En Grande-Bretagne où le plus grand nombre de cas a été rapporté ; le Conseil National des Pédiatres Anglais a recommandé que les doses quotidiennes de vitamine D chez le nourrisson ne dépassent pas 6 à 700 U. I. par jour, ceci en 1956. Or, la fréquence de l'hypercalcémie idiopathique dans ce pays a depuis diminué dans des proportions importantes ;

— Dans les autres pays où l'administration systématique de vitamine D se pratique à des taux minimes, les cas d'hypercalcémie idiopathique à forme mineure sont peu nombreux et n'atteignent pas de très loin les chiffres qui nous ont été apportés par les auteurs Anglais.

Dans la pathogénie de l'hypercalcémie idiopathique chronique à forme sévère, cette explication ne peut être acceptée entièrement. Ces nourrissons sont certainement sensibles à l'administration de vitamine D comme le prouvent certaines observations, mais cette sensibilité à elle seule ne peut rendre compte du syndrome : chez quelques enfants, dont notre malade, les premiers symptômes cliniques se sont manifestés avant l'administration de la vitamine D. On ne peut, par conséquent, attribuer l'entière responsabilité du syndrome à l'hypersensibilité à cette vitamine et Hooft, avec raison, pense « qu'il existe des troubles métaboliques, dont l'hypersensibilité à la vitamine D est un des aspects ».

6) *Le trouble du métabolisme des stérols.* — C'est en 1956, que FORFAR le premier postule une anomalie dans le métabolisme des stérols avec production d'une substance pathologique ayant un effet anti-rachitigène. Il se base, pour cela, sur les constatations suivantes :

- Parallèlement à l'hypercalcémie, il existe de façon quasi constante une élévation du cholestérol plasmatique, total et sous forme libre ;
- Il n'existe pas toujours d'hypercholestérolémie chez les nourrissons lors de l'intoxication par la vitamine D (FANCONI) ;
- Les enfants myxœdémateux qui ont une hypercholestérolémie, sont particulièrement sensibles à de petites doses de vitamine D et sont résistants au rachitisme (FANCONI et DE CHASTONAY) ;
- Selon l'auteur, il existe chez ces malades une formation augmentée de quelques précurseurs endogènes de la vitamine D ; ce précurseur serait activé par le calciférol exogène et ainsi les effets des deux substances anti-rachitigènes s'additionneraient pour induire l'affection.

Il faut rapprocher de cette hypothèse les constatations faites par FYFE : cet auteur observe que le taux de vitamine A plasmatique est plus élevé chez les enfants porteurs d'une hypercalcémie idiopathique que chez les enfants sains, tous deux soumis à une ingestion d'une dose unique de 12 500 U. I. de vitamine A. Il ne peut déterminer s'il s'agit d'une absorption augmentée ou d'un trouble du stockage de la vitamine A, le foie jouant un rôle primordial dans cette fonction. Il pense donc qu'un trouble du métabolisme de la vitamine A est un argument en faveur du métabolisme de la vitamine D et des stérols.

En 1957, SALT et WOLF rapportent que chez deux enfants porteurs d'une hypercalcémie à forme sévère, ils trouvent une augmentation des lipo-protéines plasmatiques. FELLERS, chez trois malades présentant aussi une forme sévère, retrouve aussi ces mêmes anomalies et note à la suite de FYFE que le taux de vitamine A plasmatique est élevé. Des travaux récents ont montré que le transport de la vitamine A se fait par l'inter-

médiaire de la fraction lipo-protéinique du sérum sur laquelle elle est fixée ; ceci tendant à démontrer, selon FELLERS, qu'il existe dans cette maladie une altération du métabolisme des lipo-protéines, mais ceci n'a pas été prouvé.

FELLERS a pu doser par la suite par voie bio-chimique l'activité vitaminique D du sérum de ses trois malades. Celle-ci est trouvée à un taux excessif puisqu'elle représente la dose équivalente à l'absorption de 62 500 U. I. de vitamine D. Constata-tion plus intéressante, cette activité vitaminique D du sérum a été trouvée augmentée chez un des malades, quatorze mois après l'arrêt de tout apport exogène vitaminique, c'est-à-dire bien au-delà de la période normale de persistance de la vitamine exogène.

Par ultra-centrifugation du sérum et par chromatographie des urines chez ces malades et chez un enfant recevant 60 000 U. I. par jour, il constate les données suivantes :

- La substance vitaminique D n'est pas retrouvée dans les urines ;
- Dans le sérum, la substance se trouve répartie également sur les alpha-lipoprotéines, la fraction bêta des lipoprotéines à haute densité et sur la fraction albuminique ;
- La nature de cette substance est inconnue ;
- Quant à expliquer son taux élevé chez ces enfants, FELLERS propose l'hypothèse suivante reposant sur des données expérimentales pratiquées chez le rat avec le Ca 45. L'apport de vitamine D chez cet animal qui n'a nullement besoin, pour sa croissance, d'un apport exogène, se traduit par une déactivation de la substance par le foie. Chez le nourrisson atteint d'une hypercalcémie à forme sévère, le trouble initial serait une diminution des processus de déactivation des substances vitaminiques au niveau du foie. L'inactivation se ferait au moyen de systèmes enzymatiques et, en dernier ressort, l'atteinte de ces systèmes serait responsable du syndrome.

Cette théorie très séduisante a l'énorme avantage d'expli-

quer l'augmentation de l'absorption calcique et par là même le bilan calcique positif, l'hypercalcémie et son retentissement viscéral.

SMITH et BLIZZARD ont noté de la même façon, chez leur malade, l'augmentation du taux de l'activité vitaminique D du sérum : 23 unités par ml de sérum avec une méthode dont le résultat normal est une unité par ml. LANG a trouvé également un taux augmenté. MORGAN a obtenu des valeurs dans les limites normales chez deux malades, mais il s'agissait de formes mineures. Nous-mêmes avons trouvé un taux normal chez notre enfant.

Cette théorie de FELLERS nous conduit à soulever quelques réserves, car il existe plusieurs éléments discordants. Admettre qu'il existe chez ces malades une augmentation de l'activité vitaminique D du sérum, c'est admettre, autrement dit, une hyper-vitaminose D d'origine endogène :

- Dans l'hypervitaminose D, la citratémie et la citraturie sont augmentées ; or FORFAR et Collaborateurs, d'autres auteurs et nous-mêmes, ont trouvé dans un nombre important de cas, une citratémie abaissée ainsi qu'une citraturie inférieure à la normale ;
- L'hypervitaminose D entraîne une déminéralisation du squelette et non une ostéopétrose. Ce paradoxe apparent, selon FELLERS, entre l'action de la vitamine D et les signes radiologiques de l'hypercalcémie à forme sévère, serait explicable par d'autres facteurs, faisant intervenir la solubilité des sels de calcium et l'activité parathyroïdienne qui ont une influence sur la construction osseuse. Dans l'observation de SMITH, il existe bien une déminéralisation du squelette, mais ce malade ne présente pas de faciès caractéristique, la citratémie est élevée, et avant l'hospitalisation cet enfant recevait de fortes doses de vitamine D. Pour toutes ces raisons, LINQUIST pense que ce cas relèverait plus d'une hyper-vitaminose D d'un type particulier que d'une hypercalcémie idiopathique à forme sévère ;
- Les manifestations histologiques sont différentes au

niveau du rein lors de l'hypervitaminose D et de l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère.

Enfin, tous ces enfants, chez lesquels le dosage d'activité vitaminique D du sérum a été trouvé élevé, ont été soumis avant leur hospitalisation à une vitaminothérapie ; notre malade, chez lequel le dosage était normal, n'avait jamais reçu de vitamine D. On serait tenté ainsi d'admettre qu'il existe un trouble de la dégradation de la vitamine D exogène par l'organisme (comme le conçoit FELLERS), mais ce trouble serait secondaire au processus pathologique et ne serait pas responsable de l'affection. Ceci reste évidemment à démontrer.

Or, KENNY et Collaborateurs viennent de rapporter l'observation d'un nourrisson de quatre mois présentant une hypercalcémie (celle-ci a été recherchée à titre systématique en l'absence de tous signes cliniques et fonctionnels du fait d'un frère suivi depuis plusieurs années pour une hypercalcémie à forme sévère : cf observation SMITH et Collaborateurs). Chez cet enfant, le dosage d'activité vitaminique D du sérum est normale, mais s'élève après administration, durant quelques jours de 400 U. I. de vitamine D 2. Les auteurs concluent à l'existence soit d'un défaut d'inactivation de la vitamine, soit à un retard dans la diminution du taux sérique de la vitamine.

7) *La déficience en acides gras essentiels.* — SINCLAIR a soutenu cette étiologie sur la foi de plusieurs arguments :

- Presque tous les enfants hypercalcémiques sont nourris au lait de vache, séché sur cylindre. Or, le lait de vache est moins riche que le lait humain en acides gras essentiels et on pense que ces acides gras pourraient être dégradés par le passage sur cylindres à haute température ;
- Le lait sec ainsi obtenu est plus riche en calcium et vitamine D que le lait humain. Or, une carence en acides gras essentiels entraînerait chez les animaux de laboratoires un accroissement de la sensibilité aux accidents de surcharge par la vitamine D ;
- L'hypercalcémie des nourrissons nourris au « lait national » pourrait donc être due à l'accumulation des

facteurs suivants : richesse en calcium, richesse en vitamine D et pauvreté en acides gras essentiels.

Cette théorie a été combattue par JAMES qui a montré en particulier que le taux d'acides gras essentiels est le même dans le sang des nourrissons normaux et celui d'un hypercalcémique.

Cette hypothèse n'a pas non plus été retrouvée par d'autres auteurs.

8) *L'atteinte du système diencephalo-hypothalamique.* — KORANYI, à la suite de la constatation d'anomalies électriques d'un type particulier sur les électro-encéphalogrammes de son malade, pense qu'il existe un dérèglement diencephalique.

Ces anomalies électriques qui ont été retrouvées par SMITH et BLIZZARD chez leur malade siègent électivement au niveau des lobes occipitaux. Selon GIBBS, ceci traduit une altération du diencephale. Des travaux expérimentaux ont montré par ailleurs le rôle du diencephale dans la régulation du métabolisme du calcium. Ces données permettent donc à KORANYI de soulever l'hypothèse d'une altération congénitale ou acquise du système diencephalo-hypothalamique qui serait responsable ainsi du trouble du métabolisme du calcium. Il propose de remplacer le terme d'hypercalcémie idiopathique infantile par celui « d'hypercalcémie infantile diencephalique ». La sensibilité accrue de la vitamine D, les troubles du métabolisme du cholestérol, la fonction cortico-surrénale n'auraient qu'un rôle aggravant et ne seraient pas le *primum movens* du dérèglement du métabolisme calcique.

On peut objecter à cette hypothèse, d'une part, que les électro-encéphalogrammes pratiqués chez d'autres malades n'ont jamais confirmé la présence des anomalies électriques signalées par KORANYI, et, d'autre part, que l'intervention directe du diencephale ou indirecte de l'hypophyse par une hormone parathyréotrope sur le taux de la calcémie et sur le mécanisme de l'absorption intestinale n'a pas été prouvée de façon formelle.

Enfin, LAUNAY a constaté les mêmes anomalies électriques chez les enfants âgés de trois à quatre ans et ayant présenté, dans la toute première enfance, une hypsarythmia.

9) Dernièrement, en 1962, LINQUIST se référant aux travaux de NICOLAYSEN et CARLSON, écrit que l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère est secondaire à un trouble du processus homéostasique contrôlant l'absorption intestinale calcique.

Les auteurs cités par LINQUIST ont montré expérimentalement chez l'animal que l'absorption calcique est contrôlée par le squelette : ce processus homéostasique se ferait par l'intermédiaire d'un facteur endogène sécrété par la cellule osseuse, mais qui n'a été encore prouvé. La vitamine D est impliquée dans ce mécanisme et en son absence il ne fonctionne pas. Ce facteur endogène protégerait donc l'organisme contre une absorption trop élevée de calcium et se comporterait ainsi comme une anti-vitamine D.

Dans l'hypercalcémie idiopathique, l'absorption intestinale du calcium et du phosphore est très élevée comme l'ont prouvé les bilans calciques pratiqués chez ces malades. Selon LINQUIST, ceci serait dû au fait soit que la production du facteur endogène est inhibée, soit que la muqueuse intestinale ne réponde pas à ce facteur. « Cette hypothèse permet ainsi d'expliquer la labilité de la calcémie en raison des apports calciques et l'élévation du produit $\text{Ca} \times \text{P}$, ce dernier entraînant une ostéosclérose plutôt qu'une déminéralisation de l'os ». Cette théorie nouvelle n'a pas été confirmée actuellement. Pour qu'elle soit valable, il faut admettre que le trouble pathologique est transitoire comme en témoignent les caractères évolutifs de l'affection. Cette théorie est évidemment très séduisante, car elle donne une explication satisfaisante de tous les symptômes, mais elle manque de bases physiologiques solides.

III. — SYNTHÈSE ET PLACE NOSOLOGIQUE DE L'AFFECTION

La pathogénie et le mécanisme intrinsèque des troubles du métabolisme du calcium qui réalisent le syndrome d'hypercalcémie idiopathique à forme sévère restent toujours du domaine de l'hypothèse. Mais, un certain nombre d'arguments et de constatations cliniques et biologiques font admettre le rôle de certains facteurs : ces facteurs sont certainement secon-

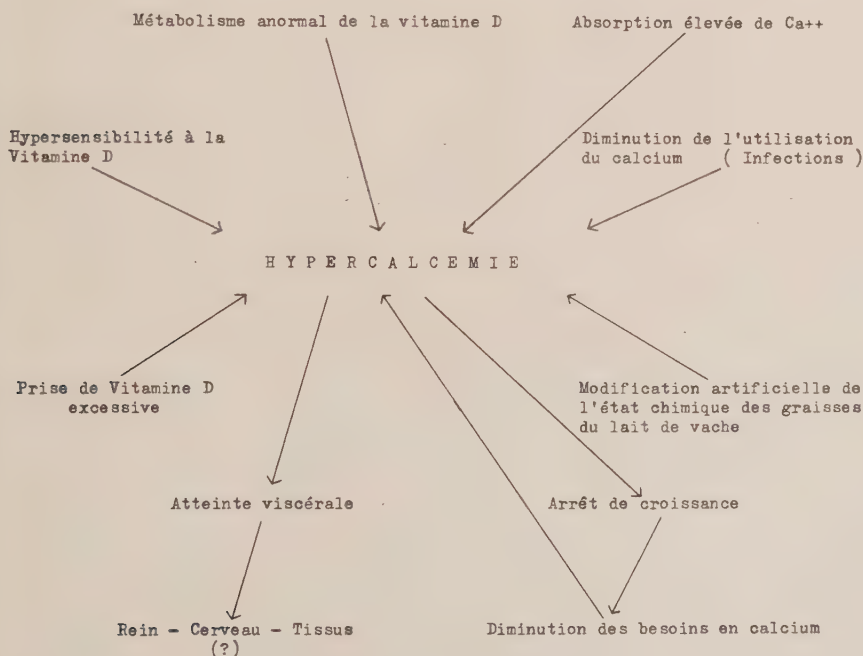


Tableau d'après Stapleton, Mac Donald et Lightwood
(American Journal clin. Nut. 1957)

daïres et ne jouent qu'un rôle aggravant. Nous nous permettons de reproduire ci-contre le schéma de STAPLETON, MAC DONALD et LIGHTWOOD qui illustre ces données.

L'étude de notre observation et des 47 observations de la littérature ne nous permet pas d'avancer une hypothèse sur la pathogénie de l'hypercalcémie à forme sévère ; mais elle permet de résoudre certains problèmes qui ont été contreversés, celui en particulier de la place nosologique de l'affection.

En effet, est-on en droit d'admettre que l'hypercalcémie à forme bénigne et l'hypercalcémie à forme sévère ne sont qu'une seule et même maladie, mais de gravité différente ?

a) Certains auteurs, LOWE, STAPLETON, KENNY et Collaborateurs, en particulier, le pensent et font entrer dans le même cadre les deux syndromes. La forme sévère n'est que le prolongement évolutif de la forme mineure ; les preuves fournies par ces auteurs sont multiples :

- Le diagnostic de la forme bénigne est porté chez des nourrissons âgés de six à huit mois, alors que celui de la forme sévère ne se fait que chez des enfants plus âgés : les altérations cérébrales, le faciès, l'ostéosclérose sont dûs à la persistance prolongée de l'hypercalcémie ;
- Dans la forme bénigne, certains auteurs ont constaté soit un léger retard mental (HARRIS, MITCHELL), soit une atteinte cardiaque avec présence d'un souffle systolique et d'une hypertension.
- La prétendue réputation de bénignité de la forme de type LIGHTWOOD-PAYNE est infirmée par l'évolution mortelle de certains cas (CREERY, MORGAN).

b) FANCONI et SPAHR, HAYLES et NOLAN, FELLERS doutent au contraire que la forme grave décrite par FANCONI et SCHLESINGER soit dans son essence semblable à la forme passagère ; ils pensent que la forme sévère représente une entité originale non apparentée à la forme bénigne, bien qu'il y ait des traits communs. En effet, un certain nombre d'arguments va dans le sens des idées de ces auteurs :

- Les décès constatés chez des enfants présentant la forme mineure sont survenus lors de la phase aiguë de la maladie en raison d'une complication infectieuse intercurrente, d'une atteinte rénale avancée et irréversible ;
- Dans la forme bénigne, il n'a jamais été rapporté la présence d'un faciès particulier ou d'une ostéosclérose ;
- Les symptômes dans la forme majeure apparaissent avant toute administration de vitamine D dans certaines observations comme nous l'avons déjà souligné. Dans la forme mineure, les symptômes débutent toujours après absorption de vitamine D, le plus souvent par l'intermédiaire d'un lait enrichi ;
- Dans un certain nombre d'observations, le diagnostic a été affirmé très précocement avant le septième mois (CREERY, DAWSON, SCHLESINGER, ANDERSON, etc...). Ceci va à l'encontre de ce qu'affirme LOWE et ne permet pas de conclure d'une évolution à long terme d'une hypercalcémie idiopathique à forme mineure ;
- L'évolution de la forme bénigne, une fois le cap de la phase aiguë franchi, et dès mise en route du traitement, se fait toujours vers la guérison sans séquelles. Or, nous avons noté précédemment que l'évolution de la forme sévère est toute différente.

c) *En conclusion, l'hypercalcémie idiopathique de type Lightwood-Payne et celle de type Schlesinger-Fanconi sont deux affections certainement voisines mais différentes. La première relève probablement d'une hypersensibilité à la vitamine D ; quant à la seconde son étiologie demeure inconnue : un seul point est certain, c'est qu'elle relève d'une augmentation de l'absorption du calcium dont la responsabilité exacte reste à trouver.*

CHAPITRE IX

TRAITEMENT DE L'HYPERCALCEMIE IDIOPATHIQUE

Le traitement de l'hypercalcémie idiopathique ne peut s'appuyer sur des bases pathogéniques, car celles-ci demeurent inconnues ; néanmoins, sa nécessité se conçoit lorsqu'on connaît les troubles physio-pathologiques secondaires à l'évolution chronique du trouble humoral.

La thérapeutique aura pour but de faire revenir le chiffre de la calcémie à la normale et de s'opposer à l'absorption intestinale du calcium que nous avons considérée comme être le *primum movens* de l'affection. Nous disposons de plusieurs moyens thérapeutiques, mais ceux-ci peuvent être envisagés selon trois aspects différents :

- Ceux qui augmentent l'élimination calcique endogène ;
- Ceux qui réduisent l'absorption intestinale du calcium ;
- Le régime sans calcium.

I. — AUGMENTATION DE L'ELIMINATION DU CALCIUM ENDOGENE

b) *Le calcitétracémate disodique ou E.D.T.A.* est un chélateur du calcium et a été le premier médicament utilisé dans le traitement de l'hypercalcémie idiopathique, soit en perfusion, soit par la voie orale, avec des fortunes diverses.

L'E.D.T.A. chélate environ un dixième de son poids de calcium. Son administration par voie veineuse se traduit par une élimination de 95 % du calcium chélaté par les urines : dès la première perfusion, on observe une augmentation de la calciurie qui s'élève jusqu'à 10 à 12 mmg/kg/24 heures. Mais, ces quantités sont toujours insuffisantes pour négativer la balance calcique et, d'autre part, l'action du médicament dépend de la sévérité de l'atteinte rénale. Enfin, le traitement ne peut être poursuivi très longtemps, étant donné ses conditions d'administration.

Si bien que certains auteurs ont préféré utiliser l'E.D.T.A. par voie orale pour chélater le calcium alimentaire et plus spécialement le calcium du lait de vache. Le complexe E.D.T.A.-calcium ne peut être absorbé dans la muqueuse intestinale. La posologie est de l'ordre de 3 à 4 grammes chez le nourrisson au sein et de 8 à 10 grammes chez l'enfant nourri au lait artificiel ; mais ces doses sont importantes et entraînent des troubles digestifs ; tout abaissement de cette posologie se traduira par une baisse de l'activité du produit.

C'est pourquoi, l'emploi de ce chélateur n'a jamais donné satisfaction aux auteurs : LOWE rapporte un échec, SMITH, MORGAN, PIERSON, nous-mêmes n'avons eu qu'un résultat partiel.

b) *La thyroxine* : Elle a été employée par différents auteurs (SCHLESINGER et BUTLER, LANG, FANCONI), mais elle a surtout été préconisée par HOOFT.

Son utilisation repose sur la possibilité d'un hypofonctionnement de la thyroïde, mais ceci a été infirmé constamment. HOOFT a montré l'action de l'hormone sur le métabolisme calcique : l'administration de thyroxine réalise une libération de calcium à partir du squelette et une augmentation très nette de l'excrétion calcique fécale et urinaire. D'ailleurs, chez son malade, la calciurie a triplé, tandis que parallèlement se produisait une amélioration clinique et biologique ; le traitement a été poursuivi durant deux ans, jusqu'à l'âge de trois ans et quatre mois (communication personnelle) avec un résultat appréciable. La thyroxine a été employée seule, sans association à d'autres thérapeutiques. La posologie préconisée par HOOFT est de un mmg par jour de thyroxine.

Nous n'avons pas, depuis la publication de HOOFT, retrouvé d'autres observations où a été utilisée l'hormone thyroïdienne.

II. — REDUCTION DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU CALCIUM

Elle peut être réalisée de deux façons, soit en diminuant le calcium ionisé intestinal, seul absorbable, soit en entravant l'absorption de ce calcium intestinal par la cortisone.

a) Nous avons déjà noté plus haut que l'E. D. T. A. complexe sur sa molécule le calcium alimentaire et entrave ainsi son absorption.

Deux autres produits peuvent être utilisés avec le même but.

b) *Le phytate de soude* se combine avec le calcium alimentaire pour donner le phytate de calcium, peu soluble, donc peu absorbable. Malheureusement, l'administration de ce médicament est rendue difficile par sa mauvaise tolérance digestive (LOWE).

c) *Le sulfate de soude* : Il a été préconisé par KOWARSKI. Selon cet auteur, le sulfate de soude en présence du calcium ionisé par le PH acide gastrique donne du sulfate de calcium et du sodium : la réaction peut se réaliser du fait de la solubilité et de la dissociation électrique plus basses du sulfate de calcium par rapport au sulfate de soude.

La concentration de l'ion sulfate est relativement élevée dans l'intestin, car l'absorption de cet ion se réalise lentement ; ainsi la dissociation ionique du sulfate de calcium ne se fait que modérément et l'absorption du calcium est freinée. D'autre part, l'augmentation de la sulfatémie est relative et n'entraîne aucun trouble physiologique.

KOWARSKI constate par cette thérapeutique seule, une amélioration de l'état clinique et des signes biologiques chez son malade. L'arrêt du traitement entraîne une rechute, ce qui

prouve ainsi son efficacité. COUTEL rapporte également une amélioration chez trois malades. Dans notre observation, l'amélioration par le sulfate de soude a été partielle, ce qui nous a conduit à renoncer à ce traitement.

La posologie est de l'ordre de 8 g par litre de lait, mais cette dose est trop élevée et conduit au déclenchement de troubles digestifs (diarrhées). Des doses de l'ordre de 3 à 5 g sont préconisées par KOWARSKI et ne doivent être atteintes que très progressivement.

d) *La corticothérapie.* — C'est chez un malade présentant une sarcoïdose que DENT a employé la cortisone et a montré son action sur l'absorption intestinale du calcium. En réalité, l'action de la cortisone sur le métabolisme du calcium se manifeste de trois façons différentes :

— Elle augmente tout d'abord l'élimination fécale du calcium. Les études de balance calcique pratiquées chez les malades ayant une hypercalcémie idiopathique (MORGAN, MAC DONALD et STAPLETON, STAPLETON, MAC DONALD et LIGHTWOOD) avant et sous traitement cortisonique objectivent durant la deuxième période l'augmentation de l'excrétion fécale du calcium ; mais on ignore si cette augmentation est subordonnée à une diminution de l'absorption intestinale du calcium (action anti-vitamine D) ou secondaire à une augmentation de l'excrétion intestinale du calcium. SOFFER, en effet, rapporte qu'un malade porteur d'une maladie de Cushing avait une balance négative par excès de calcium dans les fèces à un taux supérieur aux ingestats ; MORGAN constate les mêmes effets de la corticothérapie chez un malade traité pour un état de mal asthmatique.

— Physiologiquement, elle augmente la calciurie. Mais, MORGAN, MAC DONALD et STAPLETON, nous-mêmes n'avons pas noté ces effets chez les malades traités ; peut-être doit-on en rendre responsable l'insuffisance rénale ;

— Le fait de constater une chute plus rapide de la calcémie sous traitement cortisonique que sous régime sans calcium pose le problème d'un autre mécanisme d'action, difficile à mettre en évidence. Par ailleurs, MORGAN constate que chez un

de ses malades traité par la cortisone, la calcémie se normalise bien que la balance calcique reste fortement positive :

L'hémodilution engendrée par la cortisone ne joue qu'un rôle modeste dans la baisse du taux de la calcémie ; on ne peut concevoir une fixation accrue du calcium sur l'os.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut qu'affirmer le rôle de la cortisone dans le turn-over du métabolisme calcique, sans pouvoir en préciser le lieu d'action exact. Dans ces conditions, l'effet de la corticothérapie sur la chute de la calcémie dans cette affection est dû à la conjonction de plusieurs facteurs, dont le plus important reste néanmoins celui sur l'absorption intestinale du calcium.

La corticothérapie a été utilisée toujours avec succès par de nombreux auteurs, le plus souvent en association avec un régime sans calcium. Elle doit être poursuivie durant un laps de temps assez long (plus de 12 mois), car tout arrêt prématuré de cette thérapeutique entraîne une rechute clinique immédiate avec réascension de la calcémie à un taux supérieur à celui noté avant tout traitement (effet de rebond).

Les doses utilisées sont variables selon les auteurs et sont de l'ordre de 100 à 200 mmg par jour.

III. — REDUCTION DES APPORTS CALCIFIQUES : LE REGIME SANS CALCIUM

Le régime sans calcium est certainement le plus satisfaisant du point de vue théorique et du point de vue physio-pathologique, car il permet de réduire l'absorption intestinale du calcium et par là-même de négativer la balance calcique, ceci sans l'appoint de médicaments plus ou moins bien tolérés.

FERGUSON, RUSSEL et YOUNG ont été les premiers à avoir obtenu un lait décalcifié, ceci par des résines échangeuses d'ions, et à l'avoir appliqué dans le traitement de ces hypercalcémies. Par la suite, DENT donna une méthode assez simple pour obtenir la décalcification du lait de vache. Enfin, ce lait a pu être fabriqué industriellement et commercialisé en Angleterre sous le nom de Locasol : c'est un lait sec, dont la reconstitution doit être faite uniquement avec de l'eau distillée et décalcifiée. On obtient ainsi un lait ne contenant que 100 mmg de calcium par litre, au lieu de 1 200 mmg habituellement. Le laboratoire Glaxo a également préparé des farines décalcifiées : celles-ci permettent d'augmenter la ration calorique du nourrisson et d'obtenir une croissance pondérale bien meilleure ; elles permettent aussi d'introduire dans l'alimentation des phytates qui, par leur action, vont encore accroître le calcium fécal.

Ces régimes appliqués aux enfants hypercalcémiques ont permis à tous les auteurs d'obtenir des résultats appréciables tant sur le plan clinique que biologique (SNYDER, HAWORTH, MAC DONALD et STAPLETON, nous-mêmes, etc...).

Ce n'est qu'au bout de quelques semaines que l'on constate le retour de la calcémie à la normale et, secondairement, l'amélioration de l'atteinte rénale (certes, la corticothérapie donne

des résultats plus rapides et même brillants), mais les régimes sans Ca ont l'avantage d'être très bien tolérés et de ne pas entraîner de phénomènes secondaires ou de complications. La durée d'application est difficile à préciser : l'introduction prématurée du lait de vache ou d'un régime normal se traduira par une rechute (notre observation). Les critères permettant le retour progressif à un régime normal sont la persistance à long terme d'une calcémie normale, le retour à la normale de l'azotémie, la guérison de l'ostéosclérose. Toute réintroduction progressive d'un régime normal doit être surveillée et nécessite des dosages rapprochés de la calcémie et de l'azotémie. Dans la littérature, les durées de régime sans calcium sont variables et s'étendent entre quatre à six mois et douze à quinze mois.

Plusieurs auteurs ont associés à ce régime, sur une courte période, la corticothérapie, ceci dans le but d'un retour beaucoup plus rapide de la calcémie à des chiffres normaux (SMITH, ILLIG et PRADER, HAWORTH).

Bien que ce régime sans calcium nécessite des précautions, qu'il pose certains problèmes pour son obtention et que de ce fait il soit plus coûteux, il n'en demeure pas moins le traitement le plus logique et le plus satisfaisant, et il ne présente aucun inconvénient. Nous en avons pour preuve les résultats que nous avons constatés chez notre malade, alors que toutes les thérapeutiques ne nous avaient donné que des satisfactions partielles ; d'ailleurs ce résultat ne fait corroborer ceux d'autres auteurs.

CONCLUSIONS

I. — A propos d'une observation personnelle, nous faisons la revue des cas d'hypercalcémie idiopathique à forme sévère du nourrisson publiés dans la littérature et qui sont au nombre de 48 actuellement.

II. — Le tableau clinique de l'affection est le suivant :

- La scène clinique est dominée par les troubles digestifs (vomissements, anorexie, constipation), le retard staturo-pondéral et psycho-moteur associés à un faciès particulier.
- Les données biologiques mettent en évidence principalement une hypercalcémie associée à une phosphorémie normale, une hyperprotidémie, une hypercholestérolémie et une atteinte rénale marquée par une diminution de la filtration glomérulaire et du pouvoir de concentration et par une protéinurie allant de pair avec une pyurie.
- Les symptômes radiologiques font, avec les troubles biologiques, l'originalité de l'affection : ils objectivent une ostéosclérose diffuse mais prédominant à la base du crâne, aux os longs, aux vertèbres et aux côtes.
- L'étude anatomopathologique ne rend compte que de métastases calciques dans tous les viscères, principalement au niveau du rein et de l'os.

III. — L'enquête que nous avons pratiquée sur le devenir des survivants, rapprochée des constatations de notre propre observation, permet d'affirmer que le trouble du métabolisme

phospho-calcique est transitoire, mais qu'il laisse derrière lui une séquelle redoutable : le retard psycho-moteur. Le pronostic de l'affection sera d'autant plus favorable que le diagnostic et le traitement auront été pratiqués précocément.

IV. — L'étude physio-pathologique permet de rattacher à l'évolution chronique de l'hypercalcémie les atteintes viscérales et la symptomatologie clinique. Seules les particularités du faciès ne reçoivent pas d'explication plausible.

V. — L'anomalie initiale réside en une absorption intestinale accrue de calcium et de phosphore, rendant ainsi la balance calcique positive et se traduisant par une hypercalcémie. La responsabilité exacte de ce trouble demeure inconnue : la théorie d'un trouble du métabolisme des stéroïdes avec formation de stéroïdes hypercalcémisants n'est pas pleinement satisfaisante.

VI. — Le traitement ne peut être que symptomatique ; la réduction des apports calciques reste évidemment la conduite thérapeutique la plus logique et la moins dangereuse, quoique délicate. Néanmoins, la cortisone garde une place privilégiée : elle permet de réduire rapidement l'hypercalcémie par un triple mécanisme dont le plus important est l'action anti-vitaminique D.

VU, LE DOYEN :

H. HERMAN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

P^r BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 9 mai 1963

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

Références bibliographiques concernant les hypercalcémies idiopathiques et leur diagnostic.

- ANDERSON J., BREWIS E. G., TAYLOR W. — Adrenocortical function in hypercalcaemia of infancy. *Arch of Disease in Child.*, 1957, 32, 114-119.
- AMANN L. — Vitamin D-Überdosierung und chronische idiopathische Hypercalcamie. *Monatsschrift Fuer Kinderheilkunde*, 1959, 107, 5-13.
- ARORA V. — Idiopathic hypercalcaemia. A review. *The Indian J. of Child Health*, 1957, 6, 813-831.
- ASPERGER H. et CECCHINI M. — Ueber einen Fall von Marfan, kombiniert mit Lightwood-Syndrom. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1959, 71, 926-928.
- BORTZ W. — Differentiation between thyroid and parathyroid causes of hypercalcaemia. *Annals of Internal Medicine*, 1961, 54, 610-619.
- BONGIOVANNI A. M., EBERLEIN W. R. et JONES I. T. — Idiopathic hypercalcaemia of infancy, with failure to thrive. Report of three cases, with a consideration of the possible etiology. *The new England J. of Medicine*, 1957, 257, 951-958.
- BULLER N. R. — Generalized retardation with renal impairment Hypercalcaemia and osteosclerosis of skull. *Proc. Soc. Med. London*, 1951, 44, 296-297.
- CAFLEY J. — Pediatric X-Ray diagnosis Chicago. Year Book Publishers.
- CAPTER R., BONHAM E., DENT C., FOWLER et HARPER. — Calcium metabolism in idiopathic hypercalcaemia of infancy with failure to thrive. *Arc. of dis. in Child.*, 1955, 30, 399-404.
- CLEMENTS F. W., MAC DONALD W. B. et WILLIAMS H. E. — The vitamin D intake of Australian infants and the incidence of idiopathic hypercalcaemia and nutritional rickets. *Med. J. of Australia*, 1961, 48, 236-238.
- COLEMAN E. N. — Electrocardiographic changes in idiopathic hypercalcaemia of infancy. *British Med. J.*, 1959, n° 5150, 467-470.
- COMMITTEE REPORT. — Hypercalcaemia in infants and Vitamin D. *Brit. Med. J.*, 1956, 1, 159-160.
- CORBELL L. — Syndrome de Lightwood. Journées pédiatriques, 1958, 21-26.
- CREERY R. D. G. — Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive. *Arch. Dis. in Child.*, 1952, 27, 302.
- CREERY R. D. G. et NEILL. — Idiopathic Hypercalcaemia in infants with failure to thrive. *Lancet*, 1954, 267, 116. — *Lancet*, 1953, 265, 17-19.
- CREERY R. D. G. et NEILL D. W. — Infection in the aetiology in infantile hypercalcaemia. *The Lancet*, 1956, 6957, 1357-1358.

- COUTEL Y., JEZEQUEL Ch., BOIXEL J., NOVRY S.T. — Trois cas d'hypercalcémie du nourrisson traités par le sulfate de soude. *Arch. Fr. de Pédiatrie*, 1962, XIX, 1033-1055.
- DAESCHNER G.L., DAESCHNER C.W. — Severe idiopathic hypercalcemia of infancy. *Pediatrics*, 1957, 19, 362-371.
- DAVID N.J., ENGEL F.L. — The diagnostic spectrum of hypercalcemia. Case report and discussion. *Amer. J. of Med.*, 1962, 110, 33-88.
- DAWSON I.M.P., GRAID W.S., PERERA. — Idiopathic hypercalcemia in an infant ; clinical and post mortem findings in one case. *Arch. dis. Childhood*, 1954, 29, 475.
- DENT C.E. — How to make a decalcified milk. *Helv. ped. Acta*, 1955, 10, 165.
- DENT C.E., FLYNN F.V., NABARRO J.D.N. — Hypercalcaemia and impairment of renal function in generalized sarcoïdosis. *Brit. Med. J.*, 1953, 808-810.
- DEBRÉ R., THIEFFRY S., BRISSAUD E. et TRELLU. — Les troubles morbides déterminés par la vitamine D2 à doses trop fortes chez l'enfant. *Presse Méd.*, 1946, 54, 769.
- DEBRÉ R. — Toxis effects of overdosage of vitamine D. *Amer. J. Dis. Child.*, 1948, 75, 787-789.
- DEUTCH et SENTURIA H.R. — Idiopathic hypercalcemia with osteopetrosis. *Bull. Jewish Hosp. St Louis*, 1954, 5, 20.
- DUC. — L'hypoparathyroïdie de l'enfant. *Thèse*, Lyon, 1959.
- DURAND P. — Ipercalcemia cronica, alterazione della funzione renale anomalie oculari e cardiache in un bambino della seconda infanzia. *Minerva Paediatrica*, 1955, 48, 1541-1547.
- EBAN R. — Idiopathic hypercalcaemia of infancy. *Clinical Radiology*, 1961, 12, 31-40.
- EPSTEIN F.H., RIVERA J., CARONE F.A. — The effect of hypercalcemia induced by calciferol upon renal concentrating ability. *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 1702.
- FACCINI M., SERAFINI L., SVILOKOS N. — La sindrome ipercalcemia nell'infanzia. Considerazioni su un caso in bambino di età scolare con un particolare reperto radiologico dello scheletro. *Minerva Pediatrica*, 1959, 11, 581-593.
- FANCONI G. — Contribution to discussion of hypercalcemia with account of three cases. *Helv. Paed. Acta*, 1955, 10, 1956.
- FANCONI G., GIRARDET P., SCHLESINGER, BUTLER N., and BLACK J. — Chronische hypercalcaemie kimbinert mit osteosclerose hyperazotaemie minerwuchs and kongenitalen missbildungen. *Helv. Paed. Acta*, 1952, 7, 314.
- FANCONI G. — Physiologie et pathologie du métabolisme phosphocalcique. *Helv. Paed. Acta*, 1961, 16, 293-320.
- FANCONI G. — Das Vitamin D als Heilmittel und als Gift : die idiopathische Hypercalcämie und die vitamin-D-resistenten Rachitisformen. *Schweizerische Med. Wochenschrift*, 1955, 85, 1253-1261.
- FANCONI G et SPAHR A. — Beiträge zur Frage der idiopathischen Hypercalcämie. *Helv. Paed. Acta*, 1955, 10, 156-164.

- FARBER G. and GRAIG J. — Clinical pathological conference. *J. of Pediatrics*, 1957, 51, 461-472.
- FEINBERG S., MARGULIS A.R. — Severe idiopathic hypercalcemia of infancy. *The Amer. J. of Roentgenology, Radium Therapy and nuclear medicine*, 1958, 80, 468-474.
- FELLERS F.X., SCHWARTZ R. — « Vitamin D activity », in idiopathic hypercalcemia. *A.M.A. J. of Dis. of Children*, 1958, 96, 476-477.
- FELLERS F.X. et SCHWARTZ R. — Etiology of the severe form idiopathic hypercalcemia of infancy. A defect in vitamin D metabolism *New England J. of Med.*, 1958, 259, 1050-1058.
- FELLERS F.X. — Idiopathic hypercalcemia of infancy and vitamin D metabolism. *Helv. Paed. Acta*, 1959, 14, 483-490.
- FERGUSON A. and MAC GOWAN. — Idiopathic hypercalcemia in infants. Low calcium treatment. *Lancet*, 1954, 266, 1272.
- FLETCHER R.F. — A case of osteosclerosis with hypercalcemia and renal failure. *Arch. Disease of Child.*, 1957, 32, 245-252.
- FORFAR J.O., TOMPSETT S.I., FORSHALL W. — Biochemical studies in idiopathic hypercalcaemia of infancy. *Arch. of disease in Child.*, 1959, 34, 525-537.
- FORFAR J.O., TOMPSETT S.L., FORSHALL W. — Biochemical studies in idiopathic hypercalcemia. *Lancet*, 1956, 6937, 306-307.
- FORFAR J.O., BALF C.L., MAXWELL G.M. et TOMPSETT S.L. — Idiopathic hypercalcaemia of infancy clinical and metabolic studies with special reference to the aetiological role of vitamine D. *The Lancet*, 1956, 6930, 981-987.
- FOURMAN P. — Retentissement fonctionnel rénal des hypercalcémies. *Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1960, 27, 32.
- FRONTALI G. — Syndrome ostéosclérotique et surdosage de vitamine A et D. *Schweitz Med. Wehner*, 1952, 82, 430-433.
- FYFE W. — Vitamin A levels in idiopathic hypercalcemia. *Lancet*, 1956, 6923, 610-611.
- GÉRARD-LEFEBVRE P. — En cherchant l'hypervitaminose D2 et l'hypercalcémie idiopathique : un syndrome très voisin. *Pédiatrie*, 1959, 14, 576-580.
- GIBSON R. — Mental retardation in idiopathic infantile hypercalcemia. *Amer. J. Ment. Deficiency*, 1958, 63, 433.
- GIRARDET P. — *Helv. Paed. Acta*, 1956, 11, 118.
- GRIBETZ D., WOLF B.S. — Idiopathic hypercalcemia. *Am. J. of Med.*, 1959, XXVI, 936-944.
- HAGGE W. — Interférence de la prédnisone sur le bilan du calcium et du PO 4 H dans l'hypercalcémie idiopathique. *Arch. F. Kinderh.*, 1959, 160, 216-225.
- HALLMAN N. — High plasma calcium in interstitial plasma cell pneumonia in infants. *Ann. Paed. Fenn.*, 1954, 1, 34-39.
- HALLMAN N. — Calcium metabolism in interstitial cell pneumonia in infants. *Helv. Paed. Acta*, 1955, 10, 119-122.
- HARRIS L.C. — Biochemical changes and osteosclerosis after sulphame-tazine therapy in idiopathic hypercalcemia of infancy. *Arch. Dis. Child.*, 1954, 29, 232.

- HAWORTH J. C. — Idiopathic hypercalcaemia in infancy. *Canadian Medical Association J.*, 1959, 80, 452-455.
- HAYLES A. B., NOLAN R. B. — Idiopathic hypercalcemia. Report of two cases. *Staff. Meeting of the Mayo Clinic*, 1958, 33, 367-374.
- HJELT I., TAHKA H. et HALLMANN N. — Renal calcifications in infancy. *Ann. Paed. Fenn.*, 1956, 2, 169-189.
- HJELT I., TAHKA H. et HALLMANN N. — Hypercalcemia and vitamin D in early childhood. *Ann. Paed. Fenn.*, 1956, 2, 75-94.
- HOOFT C. — Incidence familiale de l'hypercalcémie. *Helv. Paed. Acta*, 1961, 16, 199-210.
- HOOFT C. et VERMASSEN A. — La forme chronique sévère de l'hypercalcémie idiopathique. Traitement par la thyroxine. *Acta Paed. Belgica*, 1959, 13, 57-74.
- HOOFT C. et VERMASSEN A. — A case of chronic and severe idiopathic hypercalcemia (type Fanconi-Schlesinger) treated with thyroxine. *Maandschrift Voor Kindergeneeskunde*, 1959, 27, 37-52.
- HUBBLE D. — Hypercalcemia in infancy. *Lancet*, 1956, 2, 143-144.
- HUNGERLAND H. — Hypercalcémie idiopathique. *Revista Portuguesa de Paediatrics e puericultura*, 1958, 21, 222-231.
- HUTCHISON J. H. — Some new diseases in Paediatrics. *Brit. Med.*, 1955, 2, 339-342.
- Idiopathic hypercalcemia of infants. *Lancet*, 1960, 2, 138-139.
 - Idiopathic hypercalcemia in infants with failure to thrive. Leading article. *Lancet*, 1960, 2, 138.
- ILLIG R. et PRADER A. — Kasuistische Beiträge zur idiopathischen hypercalcämie und vitamin-D-Intoxikation. *Helv. Paed. Acta*, 1959, 14, 618-646.
- JAMES A. T., WEBB J., STAPLETON T., MAC DONALD W. B. — Essential fatty acids and idiopathic hypercalcaemia of infancy. *The Lancet*, 1958, 1, 502-504.
- JEANS P. C. — Vitamine D. *J. A. M. A.*, 1950, 177-181.
- JEUNE M. et BÉRAUD C. — L'ostéopétrose myxœdémateuse. *Arch. Franç. Péd.*, 1955, 12, 368-382.
- JEUNE M. et MULLER. — L'ostéopétrose myxœdémateuse. *Pédiatrie*, 1959, 14, n° 1, 43-61.
- JOSEPH M. C. et PARROTT D. — Severe infantile hypercalcemia with special reference to the facies. *Arch. of Dis. in Child.*, 1958, 33, 385-395.
- KENNY F. M., ACEDO T., PURISH M., HARRISON H. E., HARRISON H. C., BLIZARD R. M. — Metabolic studies in a patient with idiopathic hypercalcemia of infancy. *J. of Ped.*, 1963, 62, 531-537.
- KORANYI G. Y. — Idiopathische infantile hypercalcämie. *Monatsschrift Fuer Kinderheilkunde*, 1958, 106, 381-386.
- KORANYI G. et WALSA R. — Contribution à la pathologie de l'hypercalcémie idiopathique infantile. *Arch. Fur Kinderheilkunde*, 1962, 166, 35-46.
- KOWARSKI A. — Idiopathic hypercalcemia. Treatment with sodium sulfate. *Pediatrics*, 1958, 22, 533-537.

- LANG K., ETARDT W.S. — Beitrag zum Bildeder chronischen idiopathischen Hypercalcämie. *Zeitschrift Fuer Kinderheilkunde*, 1957, 79, 490-508.
- LAMY M. — La forme sévère de l'hypercalcémie idiopathique (à propos de deux observations anatomo-cliniques). *Arch. Franç. de Pédiatrie*, 1958, 15, 1001-1024.
- LAUNAY C., BLANC, Mme RIBUFAT, DESCHAMP. — Spasme en flexion et hypsarythmia. (Mise au point à propos de six observations personnelles). *P. M.*, 1959, 67, 887-890.
- LEESKMA C.H.W., DE GRAEFF et DE COCK J. — Hypercalcemia in adrenal insufficiency. *Acta Med. Scand.*, 1957, 156, 455-458.
- LIGHTWOOD R. et STAPLETON T. — Idiopathic hypercalcaemia in infants. *The Lancet*, 1953, 6779, 255-256.
- LIGHTWOOD et STAPLETON T. — Artificial feeding in infants. *Lancet*, 1954, 2, 1230.
- LIGHTWOOD R., MAC DONALD W.B. et STAPLETON T. — Idiopathic hypercalcaemia in infancy. Changes in the skeleton with treatment. *Annales Paediatricae Fenniae*, 1957, 3, 426-436.
- LIGHTWOOD R.G. — Signification des troubles du métabolisme dans la genèse du marasme. *Arch. Fr. de Péd.*, 1953, 10, 190-193.
- LIGHTWOOD R. — Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive. *Proc. Roy Soc. Med.*, 1952, 45, 401.
- LIGHTWOOD R. — Idiopathic R. : Idiopathic hypercalcemia. *Revista Portuguesa de Pediatria e Puericultura*, 1955, 18, 335-344.
- LIGHTWOOD R. — Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive. *Arch. dis. Child.*, 1952, 27, 302.
- LINDQUINIST B. — Idiopathic hypercalcemia. A disorder of the calcium homeostatic machanism. *Acta Paed.*, 1962, 51, 144-152.
- LOWE K., HANDERSON J., PARK W. et GREAL D.A. — The idiopathic hypercalcaemic syndromes of infancy. *The Lancet*, 1954, 6829, 101-110.
- MAC DONALD W.B. et STAPLETON T. — Idiopathic hypercalcemia of infancy studies of the mineral balance. *Acta Paed.*, 1955, 44, 559-578.
- MACKENZI E.R. — Idiopathic hypercalcemia in two siblings. *J. Louisiana Med. Soc.*, 1962, 114, 278-280.
- MALLET M. — Contribution à l'étude de l'hypercalcémie idiopathique de l'enfant. *Thèse*, 1961.
- MAWDSLEY C. et HOMANN R.L. — Hypercalcemia in acute leukemia. *Lancet*, 1957, 2, 78.
- MICHAEL A.F., HONG R., WEST C.L.D. — Hypercalcemia in infancy. *American Journal of Dis. of children*, 1962, 104, 235-244.
- MITCHELL R.G., STOWERS J.M., THOMSON J. — Hypercalcaemia in infancy. *Lancet*, 1956, july, 14, 97.
- MITCHELL R.G. — The prognosis in idiopathic hypercalcaemia of infants. *Arch. of Dist. in Child.*, 1960, 35, 383-388.
- MORGAN M.R.G., STOWERS J.M., THOMSON J. — Metabolic studies on the infants with idiopathic hypercalcemia. *Lancet*, 1956, 1, 925-931.
- MULLER J. — Ostéopétrose myxœdémateuse diffuse. *Thèse*, 1958.
- NEZELOF C. — Hypercalcémie idiopathique (forme sévère). *Journées pédiatriques*, 1958, 41-45.

- O'BRIEN D. — Idiopathic hypercalcemia of infancy. *Pediatrics*, 1959, 23, 640-643.
- O'BRIEN D., PEPPERS T.D., SILVER H.K. — Idiopathic hypercalcemia of infancy. *Journal of the Amer. Medical Ass.*, 1960, 173, 1106-1110.
- PAYNE W.W. — The Blood chemistry in idiopathic hypercalcemia. *Arch. Dis. Child.*, 1952, 27, 302.
- PIERSON M. et MANCIAUX M. — L'hypercalcémie idiopathique infantile. *Semaine des Hôpitaux, Ann. de Pédiatrie*, 1959, 35, 2509/P. 391-2514/P. 396.
- PIERSON M. et MANCIAUX M. — Hypercalcémie idiopathique. Journées (9^e) d'études et d'information sur le nouveau-né, 1958, 1, 55-58.
- PRATT E.L., GEREN B.B. et NEUHAUSER E.B.D. — Hypercalcemia and idiopathic hyperplasia of parathyroid glands in an infant. *J. of Ped.*, 1947, 30, 388.
- Prognosis in the infantile hypercalcemic syndrome. *Nutrition reviews*, 1961, 19, 135-137.
- RASHKIND W.J., GOLINJO R. et ARCASOY M. — Cardiac findings in idiopathic hypercalcemia of infancy. *J. of Paed.*, 1961, 58, 464-469.
- RHANY K. et MITCHELL R.G. — Idiopathic hypercalcaemia of infants. *The Lancet*, 1956, 6931, 1028-1032.
- RICHT G. — Physiologie de l'excrétion rénale du calcium. *Act. néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1960, 5-8.
- RICHT G. — Aperçu général sur les manifestations rénales de l'hypercalcémie. *Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1960, 23-26.
- RINAIK R. — Idiopathic hypercalcemia in infancy. *Annales paediatricae Fenniae*, 1957, 3, 464-471.
- ROMINGER E. — Hypercalcaemia infantum. *Arc. Fuen Kinderheilkunde*, 1959, 161, 1-7.
- ROSS S.Q. — Vitamin D Intoxication in infancy. *Journal of Ped.*, 1952, 41, 815.
- ROYER P. et FREDERICH A. — Le rein de l'hypervitaminose D et des hypercalcémies idiopathiques chez l'enfant. *Semaine des Hôpitaux, Pathologie et biologie*, 1960, 8, 7-8.
- ROYER P. — Les hypercalcémies de l'enfant. *Gazette Médicale de France*, 1959, 66, 117-123.
- ROYER P. — Explorations biologiques du métabolisme calcique chez l'enfant. *Helv. Paed. Acta*, 1961, 16, 320-347.
- ROYER P., LESTRADET H. et HABIB R. — Les hypercalcémies et les néphrocalcinoses au cours du myxœdème congénital. *Arch. Franç. de Péd.*, 1958, XV, 896-919.
- RUSSELL A., YOUNG W.F. — Severe idiopathic infantile hypercalcaemia. Long term response of two cases to low calcium diet. *Proceedings of the royal Society of Medicine*, 1954, 47, 1036-1040.
- SALT H.B. et WOLFF O.H. — The applications of serum lipoprotein electrophoresis in paediatric practice. *Arch. Dis. Child.*, 1957, 32, 404-413.
- SHIFFS. — Idiopathic hypercalcemia. *Amer. J. Roentgenol.*, 1957, 78, 19.

- SCHLESINGER B., BUTLER N.R. et BLACK J.A. — Severe type of infantile hypercalcaemia. *British Medical Journal*, 1956, 4959, 127-134.
- SCHLESINGER B. — Idiopathic hypercalcaemia. *Turkish journal of Pediatrics*, 1958, 1, 25-32.
- SCHMID R., JUST M. et STALDER G. — Ein Fall von idiopathischer hyperkalzämie im Kindesalter verbunden mit einem renalen Kaliumverlust-Syndrom. *Archiv. Fuer Kinderheilkunde*, 1960, 163, 149-166.
- SHANK R.A. et MAC DONALD A.M. — Nephrocalcinosis infantum. *Arch. Dis. Child.*, 1959, 34, 115.
- SINCLAIR H.M. — Essential fatty acids and idiopathic hypercalcaemia of infancy. *Lancet*, 1958, 1, 639-640.
- SINGLETON E.B. — The radiographic features of severe idiopathic hypercalcaemia in infancy. *Radiology*, 1957, 68, 721.
- SISSMANN N.H. et KLEIN R. — Idiopathic hypercalcemia of infancy. *Cl. Resear. ch. Proc.*, 1956, 4, 36-38.
- SMITH D.W., BLIZZARD R.M., HARRISON H.E. — Idiopathic hypercalcemia. A case report with assays of vitamin D in the serum. *Pediatrics*, 1959, 24, 258-269.
- SNYDER C., HARRISON. — Idiopathic hypercalcemia of infancy. *A.M.A. Journal of Dis. of Children*, 1958, 96, 376-380.
- SOHIER R. et DELBOSC. — La maladie de Besnier Boeck Schauman chez l'enfant. *J. de Méd. de Lyon*, 1945, 617-626.
- STAPLETON T. et EVANS I.W.J. — Idiopathic hypercalcemia in infancy. *Helv. Paed. Acta*, 1955, 10, 149-155.
- STAPLETON T., MAC DONALD W.B. et LIGHTWOOD R. — Management of « idiopathic » hypercalcaemia in infancy. *The Lancet*, 1956, 6929, 932-934.
- STAPLETON T., MAC DONALD W.B. et LIGHTWOOD R. — The pathogenesis of idiopathic hypercalcemia in infancy. *Amer. J. Clin. Nut.*, 1957, 5, 533.
- THOMAS W.C., MORGAN M.C., CONNOR T.B., HADDOK BILLS C.E., HOWARD J.E. — Studies of antiricketic activity in sero fusion patients with disorders of calcium metabolism and preliminary observations on the mode of transport of vitamin D in human serum. *J. Clin. Investig.*, 1959, 38, 1078.
- UDANI P.M. — Idiopathic hypercalcaemia. *Indian J of Child health*, 1960, 9, 361-369.
- WALLMAN I.S. — Idiopathic hypercalcaemia of infancy in Australia. *Med. J. of Australia*, 1960, 47, 138-142.
- WARKANY J. et MAHON H.E. — Estimation of vitamin D in blood serum. *Am. J. Dis. Child.*, 1940, 60, 606.
- WILKINS L. — Diagnosis and treatment of endocrine disorder in childhood and adolescence. CH C Thomas ed. Springfield, 2^e éd., 1957.
- WINEBERG J.J. — Idiopathic hypercalcemia of infancy. Report of a case and a review of the literature. *A.M.A. Journal of Dis. of Children*, 1959, 98, 792-795.
- ZEFFREN J.L. et HEINEMAN H. — Reversible defect in renal concentrating mechanism. in patients with hypercalcemia. *Amer. J. Med.*, 1962, 33, 54-63.

- ZEISEL H. — Die leichte form der idiopathischen hyperkalzämie des Säuglings. *Archiv fuer Kinderheilkunde*, 1960, 163, 16-25.
- ZEISEL H. — So-called idiopathic hypercalcemia in children. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1960, 72, 665-669.
- ZETTERSTROM R. — Idiopathic hypercalcemia and hypercalcuria. Problèmes actuels de pédiatrie, 1958, 478-487.

Principales références bibliographiques concernant le métabolisme phospho-calcique : le lecteur pourra trouver dans les ouvrages ci-dessous une bibliographie plus complète.

- BONE STRUCTURE AND METABOLISM — Ciba Foundation Symposium. J. A. Churchill Editor, London.
- COURVOISIER B. — Les points d'actions principaux de la vitamine D et de l'hormone parathyroïdienne et leurs interrelations. *Médecine et Hygiène*, 1960, 470, 509-510.
- FANCONI V. G. — Physiologie und pathologie des Calcium-und Phosphatoffwechsels. *Helv. Paed. Acta*, 1961, 16, 293-320.
- FANCONI G. — Variations in sensibility to vitamin D : from vitamin D resistant rickets, vitamin D avitaminotic rickets and hypervitaminosis D to idiopathic hypercalcaemia. Bone Structure and Metabolism. Ciba Foundation Symposium, 187-201.
- FONTAINE G. — Le métabolisme phospho-calcique. *Lille Médical*, 1959, 7, 479.
- HARRISSON H. E. — Physiology of vitamin D. *Helv. Paediatrica Acta*, 1959, 14, 434-447.
- HARRISSON H. E. — Vitamin D and calcium and phosphat transport. *Ped.*, 1961, 28, 531-545.
- HOWARD J. E. — Present knowledge of parathyroid function, with especial emphasis upon its limitations. *Bone Structure and Metabolism*. Ciba Foundation Symposium, 206-216.
- JONXIS J. H. P. — Phosphate metabolism in rickets and tetany. *Helv. Paediatr. Act.*, 1959, 14, 491-496.
- KODICEK E. — Metabolic studies on vitamin D. *Bone Structure and Metabolism*. Ciba Foundation Symposium, 161-171.
- NICOLAYSEN R. et EEG-LARSEN N. — The mode of action of vitamin D. Bone Structure and Metabolism. Ciba Foundation Symposium, 175-184.
- PAUPE J. — Physiologie de la vitamine D. *La Méd. Infantile*, 1957, 3, 5-10.
- PAUPE J. — Physiologie du métabolisme phospho-calcique chez le nourrisson. *La Médecine Infantile*, 1960, 3, 7-20.
- PAUPE J. — Données actuelles sur la vitamine D. Actualités Pédiatriques G. Doin, éditeur 9-32.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — HISTORIQUE	17
CHAPITRE II. — NOTRE OBSERVATION	19
CHAPITRE III. — ETUDE CLINIQUE	31
a - les circonstances étiologiques	33
b - les données cliniques	37
c - les données biologiques	48
d - les symptômes radiologiques	57
CHAPITRE IV. — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE	65
CHAPITRE V. — EVOLUTION DE L'HYPERCALCEMIE IDIOPATHIQUE A FORME SEVERE	71
CHAPITRE VI. — DIAGNOSTIC	83
CHAPITRE VII. — PHYSIO-PATHOLOGIE	93
CHAPITRE VIII. — PATHOGENIE DE L'HYPERCALCEMIE IDIOPATHIQUE	101
a - le métabolisme phospho-calcique	103
b - les théories énoncées dans la littérature	110
c - synthèse et étude nosologique	121

CHAPITRE IX. — TRAITEMENT DE L'HYPERCALCEMIE	
IDIOPATHIQUE	125
I - Augmentation de l'élimination du calcium endogène	126
II - Réduction de l'absorption intestinale du calcium....	128
III - Réduction des apports calciques : le régime sans calcium	131
CONCLUSIONS	133
BIBLIOGRAPHIE	135

